Aus der I. Medizinischen Abteilung des Städtischen
Krankenhauses M ü n c h e n - S c h w a b i n g
Direktor: Prof. Dr. med. H. Begemann

RETROSPEKTIVE UNTERSUCHUNGEN DER AKUTEN LEUKÄMIE DER ERWACHSENEN IN DEN JAHREN 1970 - 1980

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde in der
gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
MARTA KAZINCI
aus Mol

München 1984

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534909_0024

Aus der I. Medizinischen Abteilung des Städtischen
Krankenhauses M ü n c h e n - S c h w a b i n g
Direktor: Prof. Dr. med. H. Begemann

RETROSPEKTIVE UNTERSUCHUNGEN DER AKUTEN LEUKÄMIE DER ERWACHSENEN IN DEN JAHREN 1970 - 1980

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde in der
gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
MARTA KAZINCI
aus Mol

München 1984

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter :	*Prof. Dr. H. Begemann*
Mitberichterstatter:	*Prof. Dr. E. Buchborn*
D e k a n :	*Prof. Dr. W. Spann*

Tag der mündlichen Prüfung: *27.11.1984*

INHALTVERZEICHNIS

		Seite
1.	Einleitung	1
2.	Patienten und Methoden	2
2.1.	Untersuchungsbögen	2
2.2.	Definitionen	2a
3.	Ergebnisse	3
3.1.	Geschlechtsverteilung	3
3.2.	Altersverteilung	3
3.3.	Soziales Gefüge	4
3.4.	Klinische Symptomatik	4
3.5.	Induktionstherapie der akuten Leukämien	5
3.5.1.	Monotherapie	5
3.5.1.1.	Vergleich der unterschiedlichen Zytostatika als Monotehrapie	6
3.5.2.	Therapieresultate bei Polychemotherapie	7
3.5.2.1.	Cytarabin + Thioguanin (+Prednison)	7
3.5.2.2.	Vincristin + Cytarabin (+Prednison)	7
3.5.2.3.	Vincristin + Daunoblastin (+Prednison)	8
3.5.2.4.	Cytarabin + Daunoblastin oder Adriamycin	8
3.5.2.5.	Vincristin + Dauno/Adria + Cytarabin	8
3.5.3.	Polychemotherapie mit oder ohne Prednison	9
3.5.4	Wie sehen die Ergebnisse der Monotherapie im Vergleich zu der Polychemotherapie aus ?	10
3.5.5.	Mono- und Polychemotherapie bei primärer Therapieresistenz	12
3.5.6.	Symptomatische Therapie	13

		Seite
3.5.7.	Gegenüberstellung von "milder" und"aggressiver" Chemotherapie	14
3.5.8.	Therapieergebnisse bei morphologisch und zytochemisch definierten Leukämieformen unabhängig von der angewandten Therapieform	15
3.5.9.	Gegenüberstellung der Therapieergebnisse der mit Monochemotherapie oder mit Polychemotherapie behandelten Patienten mit morphologisch und zytochemisch definierten Leukämieformen	16
4.	Prognostische und Risikofaktoren	20
4.1.	Alter	21
4.2.	Infektion	21
4.3..	Initiale Körpertemperatur	23
4.4.	Initiale Thrombozytenzahl	24
4.5.	Initiale Leukozytenzahl	25
4.6.	Initialer Hämoglobinwert	26
4.7.	Initiale L D H - Aktivität	26
4.8.	Initiale Blastenzahl	27
4.9.	Organomegalie	28
4.10.	Ikterus	28
4.11.	Behandlungsweise	28
4.12.	Ansprechen auf die Therapie	30
5.	T o x i z i t ä t	31
6.	Todesursachen	33
7.	D i s k u s s i o n	34
8.	Zusammenfassung	62
9.	Literaturverzeichnis	66

A k u t e L e u k ä m i e

1. E i n l e i t u n g

Die akute Leukämie, eine bösartige Erkrankung des hämatopoetischen Systems, führt unbehandelt innerhalb von Wochen bis wenigen Monaten zum Tode.

Die Behandlung der akuten Leukämie hat in den letzten zwei Jahr - zehnten durch die Einführung der zytostatischen Therapie zweifellos Fortschritte gemacht.

Bei den akuten Leukämien der Erwachsenen lassen sich heute durch die kombinierte Chemotherapie in 40-60 % der Fälle Vollremissionen erreichen. Eine weitere Steigerung der Remissionsraten z.B. durch aggressive, höher toxische Polychemotherapie ist nicht möglich. Durch zunehmende Toxicität wird eher das Gegenteil erreicht. Ein Hauptproblem der Leukämiebehandlung besteht daher in einer möglichst auf den einzelnen Patienten zugeschnittenen Art der Therapie was Auswahl der Zytostatika, Art und Weise ihrer Kombination und Applikation oder Dosierung angeht.

In diesem Zusammenhang hat sich in den letzten Jahren ein zunehmendes Interesse an prognostischen Faktoren der akuten Leukämie entwickelt in der Erwartung, mit Kenntnis bestimmter prognostisch günstiger und ungünstiger Faktoren die Patienten, die mit einer optimalen Polychemotherapie eine Remission erreichen können, vor Beginn der Behandlung zu ermitteln. Damit könnte jenen Fällen, die voraussichtlich nicht in Remission gehen, eine zu aggressive Therapie mit ihren Nebenwirkungen erspart werden.

Ziel dieser Arbeit ist es, die Behandlungsergebnisse der unterschiedlichen Therapiemöglichkeiten miteinander zu vergleichen, sowie anhand des Krankengutes prognostische Faktoren zu ermitteln.

2. Patienten und Methoden

In den Jahren 1970 - 1980 wurde an der I. Med. Abteilung des Städtischen Krankenhauses München - Schwabing die Diagnose "akute Leukämie" bei 318 Erwachsenen gestellt. Die Diagnose wurde bei allen Patienten durch Knochenmarkspunktion gesichert. Die Klassifikation des Leukämietyps wurde nach morphologischen und zytochemischen Kriterien durchgeführt. Sie ergab 148 akute myeloblastäre, 26 monozytäre, 25 promyelozytäre Leukämien, 10 Erythro-Leukämien, 12 Smouldering-, 18 akute lymphatische und 15 akute undifferenzierte Leukämien.

Für diese katamnestische Untersuchung standen die Krankengeschichten von 254 Patienten zur Auswertung zur Verfügung. Sämtliche Patienten sind nach der Diagnosestellung im KMS behandelt worden bzw. sind hier verstorben.
Den Krankengeschichten wurden folgende Daten entnommen, soweit sie dort verfügbar waren.

2.1. Untersuchungsbögen

Bei allen Patienten wurden Remissionsrate, Remissionsdauer und Überlebenszeit ermittelt. Remissionsdauer und Überlebenszeit wurden in Medianwerten (=Zeitpunkt, an dem 50% der Patienten noch in Remission oder noch am Leben sind) angegeben. Diese sind biologisch aussagekräftiger als das arithmetische Mittel (Mittelwert).
Remissionsdauer und Überlebenszeiten wurden nach der Methode der kumulativen Überlebenskurve nach Kaplan & Meyer errechnet (s.u. Definitionen).

2.2. Definitionen

Eine Vollremission wurde angenommen, wenn im Markausstrich weniger als 5 % Blasten enthalten waren, das Hämoglobin mehr als 12 g%, die Thrombozytenzahl mehr als 100.000/µl betrugen, in der Peripherie keine Blasten mehr nachweisbar waren und keine stärkere Milz- oder Lebervergrößerung bestand.

Eine Teilremission wurde angenommen, wenn im Mark 5 bis 25% Blasten enthalten waren, das Hämoglobin mehr als 7 g%, die Thrombozytenzahl mehr als 25.000/µl betrugen und ein deutlicher Rückgang der Leber- und Milzvergrößerung zu verzeichnen war.

Überlebenszeit(survival): ist in dieser Arbeit die Zeit zwischen Diagnosestellung und Ende der statistischen Erhebung (Tod oder Entlassung /VR+TR/).

"median survival" sie bezeichnet den Zeitpunkt, an dem 50% der Patienten eines Kollektivs verstorben bzw. noch am Leben sind.

3. E r g e b n i s s e

3.1. Geschlechtsverteilung

Von den 254 ausgewerteten Fällen waren 134 weibliche und 120 männliche Patienten. Das Geschlechtsverhältnis betrug somit w : m = 1,1 : 1, war also nur wenig zur Seite der weiblichen Patienten verschoben.

3.2. Altersverteilung

Abb. 1 gibt die Altersverteilung wieder. Es zeigt sich eine Häufung der Erkrankungsfälle oberhalb des 40. Lebensjahres.

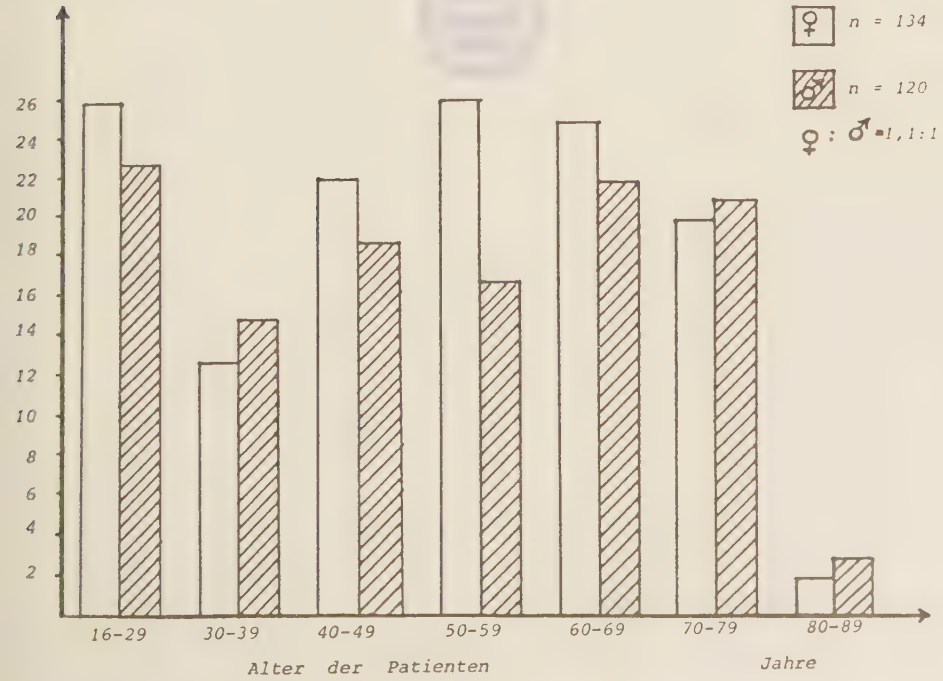

Abb. 1 Die Alters- und Geschlechtsverteilung

3.3. Soziales Gefüge

Von unserern 254 Patienten waren 132 (52%) Stadt- und 122 (48%) Landbewohner. Damit konnte keine Prävalenz des Vor - kommens der akuten Leukämie bei Erwachsenen für Stadt - oder Landbewohner gezeigt werden.

3.4. Klinische Symptomatik

Die akute Leukämie beginnt meist relativ plötzlich mit den Zeichen einer schweren Erkrankung. Die häufigsten Symptome sind in Tab. 1 zusammengestellt.

Symptome	% der Fälle
Thrombozytopenie	87
A n ä m i e (Hb 11,0 g%)	78
F i e b e r	68
Blutungsneigung	88
Lymphknotenschwellung	26
Lebervergrößerung	37
Milzvergrößerung	25
Leukozyten 5.000/µl	34
Leukozyten 20.000/µl	37
Infektionen	29
Knochenschmerzen	13
Hautinfiltrate	6
Zahnfleischhyperplasie	4
Meningiosis leucämica	1
Blastenzellen im Diff.Blutbild <5 %	35
5 - 25 %	15
25 - 50 %	12
50 - 100%	38

Tab. 1 Symptome der akuten Leukämie

3.5. Induktionstherapie der akuten Leukämien

In den Jahren 1970-80 wurden an der I.Med. Abteilung des Städtischen Krankenhauses München-Schwabing 254 Patienten mit akuter Leukämie behandelt. Retrospektiv können vier Behandlungsgruppen unterschieden werden.

1. Monochemotherapie
2. Polychemotherapie
3. Mono- + Polychemotherapie*
4. Symptomatische Behandlung

*) Primär therapieresistente Gruppe, die nach einem Monotherapieversuch polychemotherapeutisch behandelt wurde.

3.5.1. M o n o t h e r a p i e

Bei 87 Patienten wurde eine Remissionsinduktion allein mit einer Monochemotherapie versucht.
Von insgesamt 87 Patienten kamen 17 (19,5%) in eine Voll-, 10 Patienten (11,5%) in eine Teilremission. 43 sprachen auf die Therapie mit subjektiven Besserung an und 17 sprachen auf die Therapie definitiv nicht an (Therapieversager). Bei 4 Patienten konnte eine zweite Vollremission, bei einem die zweite Teilremission erzielt werden.

Die mediane Vollremissionsdauer betrug 27,5 Wochen (8-185 Wochen). Die medianen Werte weiterer Remissionen sind aus der Tab. 4 (s.S.9) zu entnehmen.
Die Überlebenszeiten aller Patienten liegen zwischen 1 und 45 Monaten (median 3 Monate) (S. Abb. 2 auf S. 10).

3.5.1.1. Vergleich der unterschiedlichen Zytostatika als Monotherapie

Zur Behandlung mit einer Monochemotherapie wurden die folgenden fünf Substanzen angewandt :

	Dosis	Dauer (Tage)
Cytosin-Arabinosid (n=55),	1-1,5 mg/kg KG/Dosis (x2)	1-5 (7)
6 - Mercaptopurin (n=17),	50-150mg/die	
Daunoblastin (n= 7),	50 mg/die	1-5
Adriamycin (n= 5),	20 mg/die	1-6
Cyclophosphamid (n= 3).	500-700mg/die	1-5

SUBSTANZ	PATIENTEN n	VOLLREMISSION n (%)	TEILREMIS: n (%)	Med.Rem.Zeit (Wochen)	Med. Ü Z (Monate)
ytarabin	55	10 (18)	7 (13)	26	2
-Mercaptopur	17	2 (12)	1 (6)	7	3,7
aunoblastin	7	4 (57)	1 (14)	30	9
driamycin	5	1 (20)	1 (20)	13	1,5
yclophospham	3	-	-	-	3

Die höchste Remissionsquote (71%) sowie die längsten Remissionszeiten (median 30 Wochen) und Überlebenszeiten (median 9 Monate) zeigten jene Patienten, die mit Daunoblastin behandelt wurden.

Mit den anderen Substanzen wurde im Durchschnitt nur bei 28 % der Behandelten eine Remission erreicht. Mit Cyclophosphamid als Monochemotherapie konnte keine Remission erzielt werden.

3.5.2. Therapieresultate bei Polychemotherapie

Bei Polychemotherapie kamen im wesentlichen fünf Substanz - kombinationen zur Anwendung:

		Tage
Cyt.-Arab.+Thioguanin (+Predn.)	- Cyt.-A. 0,3 mg/kg KG	1-5
	- Thiog. 0,2 mg/kg KG	1-5
	- Prednison 8 mg/die ⟶	
Vincristin+Cytarabin (+Predn.)	- Vincr. 1 mg	1
	- Alexan 0,3 mg/kg KG	1-5
	- Predn. mg/ die ⟶	
Vincristin+Daunobl. (+Predn.)	- Vincr. 1-2 mg	1
	- Dauno 60 mg/die	1-5
	- Predn. 50 mg/die	1-5
Cytarabin+Daunobl. (+Adria)	- Alexan 0,3 mg/kg KG	1-5
	- Dauno 45 mg/ m²/die	1-2
	- Adria mg/die	1
Vinc.+Dauno/Adria+Cytarabin	- Vincr. 1 mg	1
	- Dauno 1 mg/die	1
	- Alexan 0,3 mg/kg KG	1-5

3.5.2.1. Cytarabin + Thioguanin (+Prednison)

Diese Zytostatikakombination wurde in unserem Krankengut am zweithäufigsten verwendet. Von unseren 40 mit Cyt-A/6-Thiog. behandelten Patienten kamen 12 (30%) in eine Voll- und 5 (12%) in Teilremission. Die mediane Remissionszeit betrug 30 Wochen (17-79 Woche), die gesamte mediane Überlebensdauer 6 Monate (1 - 36 Monate).

3.5.2.2. Vincristin + Cytarabin (+Prednison)

Diese Kombination ist eine Abwandlung des COAP-Schemas (ohne Cyclophosphamid). Bei unseren Patienten wurde diese milde Kombination für die Induktionsbehandlung am häufigsten eingesetzt.

Von 45 Patienten haben 21 (46%) eine Voll- und 3 (6%) eine Teilremission erreicht.

Die mediane Remissionszeit lag bei 37 Wochen (8-132 Woche), die median survival bei 9 Monate (1-48 Monate).

3.5.2.3. Vincristin + Daunoblastin (+Prednison)

Das ViDaP-Schema kam bei 26 Patienten zur Anwendung. 9 Patienten (34%) gelangen in eine Voll- und 4 (15%) in eine Teilremission.
Die mediane Remissionsquote betrug 28 Wochen (4-79 Wochen), die mediane Überlebenszeit 7 Monate / 2 - 27 Monate).

3.5.2.4 Cytarabin + Daunoblastin oder Adriamycin

Nur 5 Patienten erhielten diese Kombination. Es kamen 3 (60%) in eine Vollremission.
Die mediane Remissiondauer lag bei 22 Wochen (13 - 49 Wochen), die mediane Überlebensdauer bei 5,5 Monate (1 - 21 Monate).

3.5.2.5. Vincristin+Dauno/Adria+Cytarabin

Diese Dreierkombination fand bei 11 Patienten Anwendung. Bei 4 (36%) wurde eine VR und bei 2 (18%) eine TR erzielt.

Die mediane Remissionszeit lag bei 48 Wochen, die mediane Überlebenszeit betrug 6,5 Monate.
Von den behandelten Patienten war einer am Stichtag (31.12. 1980) noch am Leben.

Sämtliche Zytostatikakombinationen wurden für die Induktionsbehandlung 1 - 3 mal verabreicht.

Die Therapieergebnisse sind aus der Tab.3 auf S. 9 zu ersehen.

THERAPIEFORM	PATIENTEN n	VOLLREMIS. n (%)	TEILREMIS. n (%)	MEDIANE RZ. (Wochen)	MEDIANE Üz. (Monate)
ytarabin + Thioguanin	40	12 (30)	5 (12)	30	6
ncristin+ ytarabi+Pred.	45	21 (46)	3 (6)	37	9
ncristin+ uno(+Predn.	26	9 (34)	4 (15)	28	7
ytarabin+ uno/Adria	5	3 (60)	-	22	5,5
ncristin+ uno/Adria ytarabin	11	4 (36)	2 (18)	48	6,5

3.5.3 Polychemotherapie mit oder ohne Prednison

Bei den mit Polychemotherapie behandelten Patienten wurde in 93 Fällen die Zytostatikakombination mit Prednison, in 34 Fällen ohne Prednison verabreicht. Ferner wurde unterteilt in A M L (Peroxydase-Typ) und ALL (PAS-Typ) sowie AUL.

76 Patienten mit AML und 17 mit ALL oder AUL erhielten eine Polychemotherapie mit Prednison. 31 Patienten mit AML und 3 mit AUL wurden ohne Prednison behandelt.

Die Therapieresultate sind aus Tab. 4 zu sehen.

HERAPIEFORM	LEUKÄMIE-TYP	PATIENTEN n	VOLLREMIS. n (%)	TEILREMIS. n (%)	MEDIANE RZ (Wochen)	MEDIANE Üz (Monate)
Polychemothera- pie mit Prednison	A M L	76	32 (42)	9 (12)	36	8,3
	A L L A U L	17	8 (47)	2 (12)	41	10,0
Polychemothera- pie ohne Prednsion	A M L	31	9 (29)	4 (13)	30	5,0
	A U L	3	-	-	-	1,5

Jene Patienten, bei denen die Zytostatikakombination mit Prednison kombiniert wurde, haben mit 42% (bei AML) und 47% (bei ALL + AUL) deutlich höhere Remissionsquoten erreicht als die ohne Prednison Behandelten mit 29% bei Patienten mit AML. ALL-Patienten erhielten immer Prednison.

Die mediane Remissionszeit betrug 36 Wochen (4-79 Wochen) gegenüber 30 (13-34 W.) Wochen in der AML-Gruppe o h n e Prednison. Die mediane Überlebenszeit lag in der mit Prednison behandelten AML-Gruppe mit 8,3 Monate (1-70) gegenüber der Gruppe ohne Prednison mit 5 Monaten (1-66) deutlich niedriger.

In der ALL/AUL-Gruppe wurde eine mediane Remissionszeit von 41 Wochen (17-75) und eine mediane Überlebenszeit von 10 Monaten (1-53) erzielt.

3.5.4. Wie sehen die Ergebnisse der Monotherapie im Vergleich zu der Polychemotherapie aus ?

In unserem Kollektiv wurden 87 Patienten (Gruppe I) nur mit Mono- und 127 Patienten (Gruppe II) mit Polychemotherapie behandelt. In der ersten Gruppe kamen 17 (19,5%)in eine Voll- und 10 (11,5%) in eine Teilremission. Demgegenüber konnten wir in der Gruppe II von 127 Patienten bei 51 (40%) eine Voll- und bei 14 (11%) eine Teilremission erzielen.

Die mediane Remissionsdauer lag in der Polychemotherapie-Gruppe mit 36 Wochen (2-265) gleichfalls höher als die bei der Patientengruppe, die mit einer Monochemotherapie behandelt wurde (27,5 Wochen /8-185/).

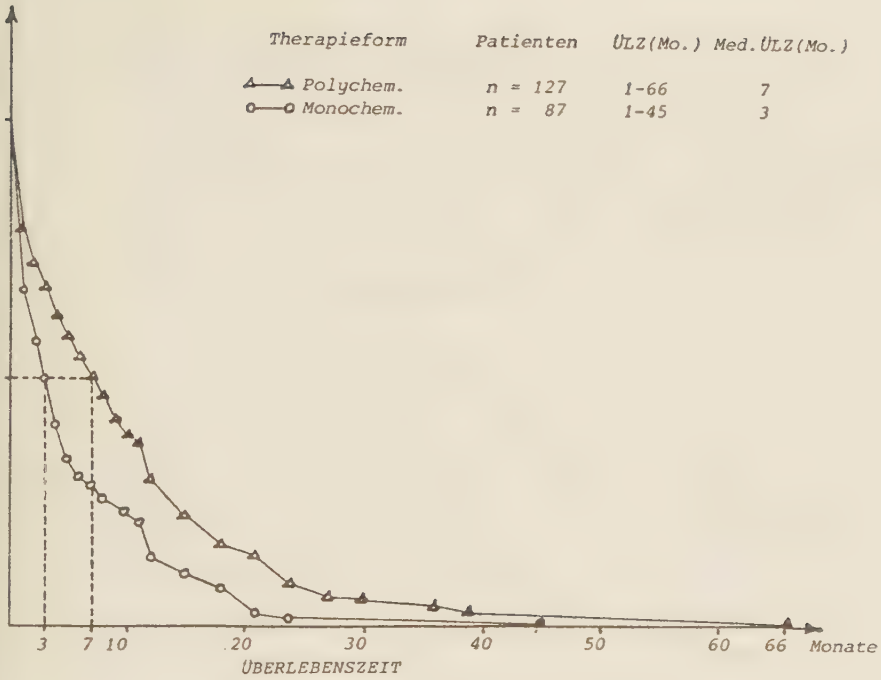

Abb.2 Vergleich der Überlebensdauer der nur mit Monochemothrapie und der nur mit Polychemotherapie behandelten Patienten.

Die mediane Überlebenszeit lag in der Gruppe II mit 7 Monaten (1-66) deutlich höher als in der Gruppe I, wo sie nur 3 Monate (1-45)betrug.

In beiden Gruppen konnten auch eine zweite, bei der Polychemotherapie-gruppe sogar eine dritte Voll- und Teilremission erreicht werden. Die Dauer der Zweit- und Drittremission ist deutlich kürzer als die der Ersten.

Die Ergebnisse sind aus der Tab. 5 und 6 zu entnehmen. *(s.S. 12)*

Remissionsform	n	Remissionsdauer (Wochen)	Median (Wochen)
I Vollremission	17	8 - 185	27,5
II Vollremission	4	2 - 8	4
I Teilremission	10	2 - 66	6
II Teilremission	1	21	11

Tab. 5 Remissionsdauer bei der Monochemotherapie

Tab. 6 Remissionsdauer bei der Polychemotherapie

Remissionsform	n	Remissionsdauer(Wochen)	Median (Wochen)
I Vollremission	51	2 - 265	36
II Vollremission	13	1 - 34	8
III Vollremission	4	4 - 8	3
I Teilremission	14	2 - 75	11
II Teilremission	1	8	4

3.5.5. Mono- und Polychemotherapie bei primärer Therapieresistenz

In diese Gruppe gehören jene 14 Patienten, die nach einer primären Monochemothreapieresistenz mit Polychemotherapie behandelt wurden. Bei keinem konnte eine Remission erzielt werden, jedoch bei 5 Patienten wurde eine subjektive Besserung erreicht, 9 sprachen auch auf die Polychemotherapie überhaupt nicht an.

Die mediane Überlebensdauer betrug 3,5 Monate (1-15 Monate).

3.5.6. Symptomatische Therapie

Bei 26 Patienten wurde auf eine zytostatische Behandlung verzichtet, und zwar bei 21 Patienten aus Altersgründen und wegen schlechten Allgemeinzustandes, bei 4 wegen raschen Ablebens, bei einem wegen einer Smouldering Leukämie.

Die übrigen Patienten mit Smouldering Leukämie erhielten meist gegen Ende des Krankheitsverlaufes, wenn sich eine Therapie-resistente Phase entwickelte, eine mildere Monotherapie, sodaß sie in dieser Studie nicht berücksichtigt werden können.
Die Patienten wurden mit einer unspezifischen Therapie (Antibiotika, Transfusionen, Vitamine mit oder ohne Kortikosteroiden) behandelt.

11 alte Patienten verstarben innerhalb von einer Woche nach der Aufnahme. 4 weitere junge Patienten (davon 2 mit ALL) verstarben kurz nach der Krankenhauseinweisung (drei an cerebralen Blutungen und einer an terminalen Nierenversagen). Eine Patientin mit Smouldering Leukämie lebte 2 Jahre.

Die mediane Überlebensdauer aller 26 Patienten beträgt nur 0,8 Monate. Dabei ist zu berücksichtigen, daß der Tod von 11 Patienten in der ersten Woche für das Gesamtkollektiv auswirkt. Klammert man diese 11 früh verstorbenen Patienten aus, so kommt man zu günstigeren Überlebenszeiten von 1 bis 10 Monaten.

3.5.7. Gegenüberstellung von "milder" und "aggressiver" Chemotherapie

In unserem Krankengut wurde bei 228 Patienten eine zytostatische Induktionstherapie durchgeführt. Davon sind 134 mit milder (Monotherapie, höchstens 2 zytost. Substanzen in niedriger Dosierung), 94 mit aggressiver Chemotherapie behandelt worden. Wie aus Tab. 7 zu entnehmen ist zeigte sich der größte Unterschied bei den älteren (über 60 Jahre) Patienten. Solange mit der milden Chemotherapie von 56 Fällen nur in 5 (9%) eine Vollremission erzielt wurde, kamen von den 15 aggressiv chemotherapierten Patienten 4 (26%) in eine Vollremission.

Die Remissionszeiten (median 23 bzw. 39 Wochen) und der Überlebenszeit (median 1,5 bzw. 3,5 Monate) ergibt sich ebenfalls ein Unterschied zugunsten der aggressiven Chemotherapie.

Tab. 7 Gegenüberstellung von "milder" und "aggressiver" Chemotherapie.

THERAPIEFORM	ALTER	n	VR n (%)	TR n (%)	MEDIANE RZ (Wochen)	MEDIANE ÜLZ (Monate)
milde Chemotherapie	16-39	31	15 (48)	3 (9)	31	6
	40-59	47	9 (19)	4 (8)	27	2,5
	60	56	5 (9)	7 (12)	23	1,5
aggressive Chemotherapie	19-39	43	23 (53)	4 (9)	37	9
	40-59	36	12 (33)	5 (14)	26	7,5
	60	15	4 (26)	1 (6)	39	3,5

3.5.8. Therapieergebnisse bei morphologisch und zytochemisch definierten Leukämieformen unabhängig von der angewandten Therapieform

Bei sämtlichen Patienten wurde eine zytochemische Klassifizierung vorgenommen. Die Ergebnisse wurden in Tab. 8 zusammengefaßt.

...EUKÄMIETYP	PATIENTEN n	VOLLREMISSION		TEILREMISSION		MEDIANR ÜLZ. (Monate)
		n (%)	median (Wo)	n (%)	median (Wo)	
A S - Typ	16	7 (44)	39	-	-	6
U L	15	4 (26)	26	2 (13)	3	3,5
roxydase-Typ	197	57 (29)	32	22 (11)	10	4,5

18 mal fand sich ein PAS-Typ (ALL), 221 mal ein Peroxydase-Typ (AML) und in 15 Fällen eine AUL (zytochemisch negativ).

Von den 16 zytostatisch therapierten Patienten mit ALL (PAS-Typ) konnte bei 7 (44%) eine Vollremission erreicht werden. Die mediane Remissionszeit betrug 39 Wochen, die mediane Überlebensdauer 6 Monate. Zwei Patienten mit ALL wurden nur symptomatisch behandelt. (Ein junger Patient befand sich schon bei der Aufnahme in komatösem Zustand, ein anderer erlag am zweiten Aufnahmetag einem akuten Nierenversagen).

Von 197 zytostatisch behandelten Patienten mit AML (non-PAS-Typ) wurde bei 57 (29%) eine Voll- und bei 22 (11%) eine Teilremission erzielt. Die mediane Remissionszeit lag bei 32 Wochen, die mediane Überlebenszeit bei 4,5 Monate.

Von den 15 Patienten mit AUL kamen 4 (26%) in eine Voll- und weitere 2 (13%) in eine Teilremission. Die mediane Remissionszeit betrug 26 Wochen, die mediane Überlebenszeit 3,5 Monate.

3.5.9. Gegenüberstellung der Therapieergebnisse der mit Monochemotherapie oder mit Polychemotherapie behandelten Patienten mit morphologisch und zytochemisch definierten Leukämieformen

Das Ansprechen auf die Therapie der einzelnen zytochemisch klassifizierbaren Untergruppen der akuten Leukämie wurde auch aus einem anderen Gesichtspunkt, und zwar anhand der gewählten Therapiemethoden untersucht. Wir stellten bei den einzelnen Leukämieformen die Monotherapierten den Polychemotherapierten gegenüber. Die Ergebnisse sind aus Tab. 9 und 10 auf S. 19 zu entnehmen.

In unserem Krankengut wurden 5 Patienten mit ALL mit Monotherapie behandelt. Von Ihnen kam nur einer (20%) in eine Voll- und keiner in eine Teilremission. Die mediane Remissionszeit betrug 30 Wochen und damit die längste in der Monochemotherapie-Gruppe. Die mediane Überlebenszeit war nur 0,7 Monate.

In der Gruppe mit der selben Leukämieform (n=11) konnten mit Polychemotherapie deutlich bessere Ergebnisse erzielt werden. Insgesamt 6 Patienten (54%) kamen in eine Vollremission. In Teilremission gelang keiner von denen. Die mediane Remissionszeit lag mit 34 Wochen zwar nicht viel höher als die in der monotherapierten Gruppe, die mediane Überlebenszeit mit 12 Monaten ist aber maßgebend höher.

Von den 15 behandelten AUL-Patienten erhielten 6 eine Monochemotherapie. Ein Patient geriet in Vollremission mit einer medianen Remissionszeit von 15 Wochen. Die mediane Überlebenszeit betrug 1 Monat. Die polychemotherapierten Patienten in der gleichen Leukämiegruppe, haben mit 44 % (n=4) kompletten und 22 % (n=2) Teilremissionsrate besser abgeschnitten. Die mediane Überlebenszeit bei Voll- bzw. Teilremission betrug 17 bzw. 3 Wochen. Die mediane Überlebenszeit war 3,5 Monate.

In der non-PAS-Gruppe wurden insgesamt 76 Patienten mit Monochemotherapie und 107 mit Polychemotherapie behandelt. Von den cytomorphologisch klassifizierbaren Untergruppen konnten von den 49 Patienten mit AML bei 10 (20%) eine Voll- und bei weiteren 6 (12%) eine Teilremission erreicht werden. Die mediane Überlebenszeit betrug 3 Monate.

In der anderen AML-Gruppe mit Polychemotherapie zeigten 32 Patienten (42%) eine Voll- und 6 (8%) eine Teilremission. Die mediane Remissionszeit betrug 36 bzw. 10 Wochen, die mediane Überlebenszeit 7 Monate.

7 Patienten mit akuter monozytären Leukämie erhielten eine Mono - chemotherapie. Von denen kamen 2 (28%) in eine Voll- und 1 (14%) in Teilremission. Die mediane Remissionszeit lag bei 16 bzw. 32 Wochen. Von 14 akuter monozytären Leukämie-Patienten mit Polychemotherapie konnten bei 4 (28%) eine Voll- und bei 2 (14%) eine Teilremission erzielt werden. Die mediane Remissionszeit war 39 bzw. 13 Woche. Die mediane Überlebenszeit betrug 6 Monate.

Von 9 Patienten mit akuter Promyelozyten Leukämie gelangen 2 (22%) in Teilremission. Die mediane Remissionszeit war mit 0,7 Monaten sehr kurz.

In der selben Gruppe mit Polychemotherapie konnten bei 3 (23%) eine Voll- und ebenso bei 3 (23%) eine Teilremission erzielt werden. Die mediane Remissionszeit betrug 13 bzw. 8 Wochen, die mediane Überlebenszeit 3 Monate.

Von den 4 monotherapierten Patienten mit Erythroleukämie konnte man bei keinem eine Remission erzielt werden. Die mediane Überlebenszeit betrug 3 Monate.
Von den ebenfalls 4 Polychemotherapierten der Erythroleukämie - Gruppe kamen jedoch 2 (50%) in Voll- und 1 (25%) in eine Teilremission. Die mediane Vollremissionzeit betrug 26 Wochen die Teilremissionszeit 1 Woche. Die median survival betrug 8 Monate.

7 Smouldering-Leukämie Patienten erhielten eine Monochemotherapie von denen 1 (14%) mit einer Remissionszeit von 16 Wochen in eine Teilremission gelang. Die mediane Überlebenszeit betrug 16 Monate.

Ein einziger Patient mit ebenfalls der Smouldering-Leukämie wurde mit Polychemotherapie behandelt. Er konnte in Vollremission gebracht werden. Die mediane Remissionszeit lag mit 120 Wochen sowie die mediane Überl-ebenszeit mit 39 Monaten sehr hoch.

LEUKÄMIETYP	n	Vollremission		Teilremission		mediane ÜZ
		n (%)	median(Wo.	n (%)	median (Wo	(Monate)
ALL PAS-Typ	5	1 (20)	30	-	-	0,7
Myeloblasten L.	49	10 (20)	26	6 (12)	3,5	3
Monozyten L.	7	2 (28)	16	1 (14)	37	2
Promyelozyten L	9	2 (22)	8	2 (22)	7	0,7
Erythroleukämie	4	-	-	-	-	3
Stammzellen(undif)L	6	1 (17)	15	-	-	1
Smouldering L.	7	-	-	1 (14)	9	5

Tab. 9 Therapieerfolge bei der Monochemotherapie

LEUKÄMIETYP	n	Vollremission		Teilremission		mediane ÜZ
		n (%)	median (Wo	n (%)	median (Wo	(Monate)
A L L PAS-Typ	11	6 (54)	34	-	-	12
Myeloblasten L.	75	32 (42)	36	6 (8)	10	7
Monozyten L.	14	4 (28)	39	2 (14)	13	6
Promyelozyten L.	13	3 (23)	19	3 (23)	8	3
Erythroleukämie	4	2 (50)	26	1 (25)	1	8
Stammzellen(undif)L	9	4 (44)	17	2 (22)	3	3,5
Smouldering L.	1	1(100)	65	-	-	9

Tab. 10 Therapieerfolge bei der Polychemotherapie

4. Prognostische und Risikofaktoren

Mit der heutigen Polychemotherapie erreichen 40-60 % aller Patienten mit akuter Leukose eine Vollremission. Bedauerlicherweise ist die aggressive Chemotherapie für die Mehrzahl der Patienten, die nicht in eine Remission gelangen, nicht nur ohne Nutzen, sondern infolge der erheblichen Zytostatikanebenwirkungen sogar mit Einbußen der Lebensdauer und Lebensqualität verbunden. Es wäre daher konsequent, Patientengruppen mit besonderen Risiken zu definieren, um jedem Kranken seine individuelle optimale Leukämietherapie zukommen zu lassen.

Wir haben das gesamte Kollektiv bezüglich folgender prognostischer Faktoren ausgewertet :

- A l t e r
- Vorhandensein von Infektion
- Vorhandensein von Fieber
- Initiale Thrombozytenzahl
- - " - Leukozytenzahl
- - " - Hämoglobinwert
- - " - Blastenanteil
- - " - LDH - Aktivität
- Organomegalie (Milz, Leber)
- B e h a n d l u ngs weise
- Auswirkung der Therapie

4.1. Alter

Die Remissionsrate war signifikant vom Alter abhängig. Sie betrug 58% für die unter 40jährigen, 36% für die Alters - klasse zwischen 40 und 60 Jahren und nur 16% für die über 60jährigen. Es besteht also eine Tendenz zugunsten der jüngeren Patienten (s. Abb. 3).

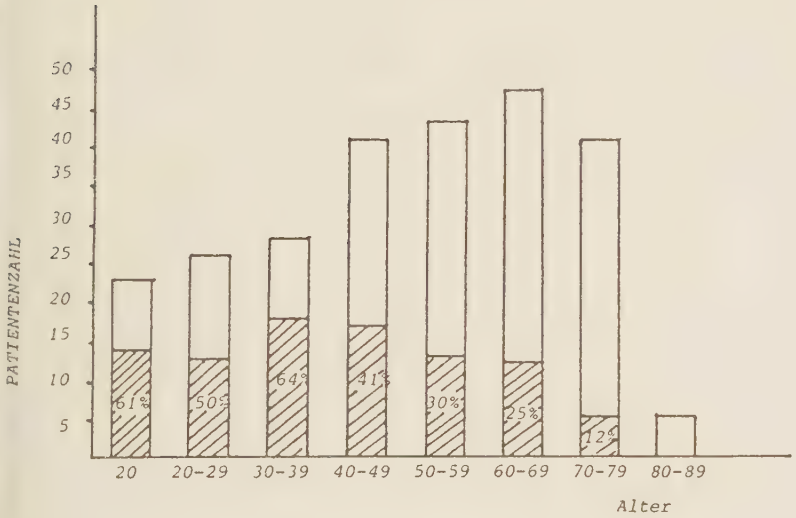

Abb.3 Remissionsquote in Abhängigkeit vom Alter (Remission schraffiert)

4.2. Infektion

Es war zu erwarten, daß Patienten, die bei der Diagnosestellung keinen schweren Infekt aufwiesen, besser auf die Therapie ansprechen.

Von unseren 254 Patienten haben 193 keine bedeutenden Infektionen gehabt. 61 sind in einem schweren infektiösen Zustand aufgenommen worden.

Am häufigsten kamen Pneumonien, Rektalabszeße, Harnwegsinfekte vor. Einmal fand sich ein generalisierter Herpes zoster.

Von Patienten ohne Infektion konnte bei 43,5% eine Remission erzielt werden, bei Patienten mit Infektion nur bei 13%. Die mediane Überlebensdauer lag bei Vorhandensein einer Infektion 1,3 Monaten (1-24) deutlich niedriger, als beim Fehlen einer Infektion mit 5,5 Monaten (1-66). Die Resultate sind aus Abb. 4 zu ersehen.

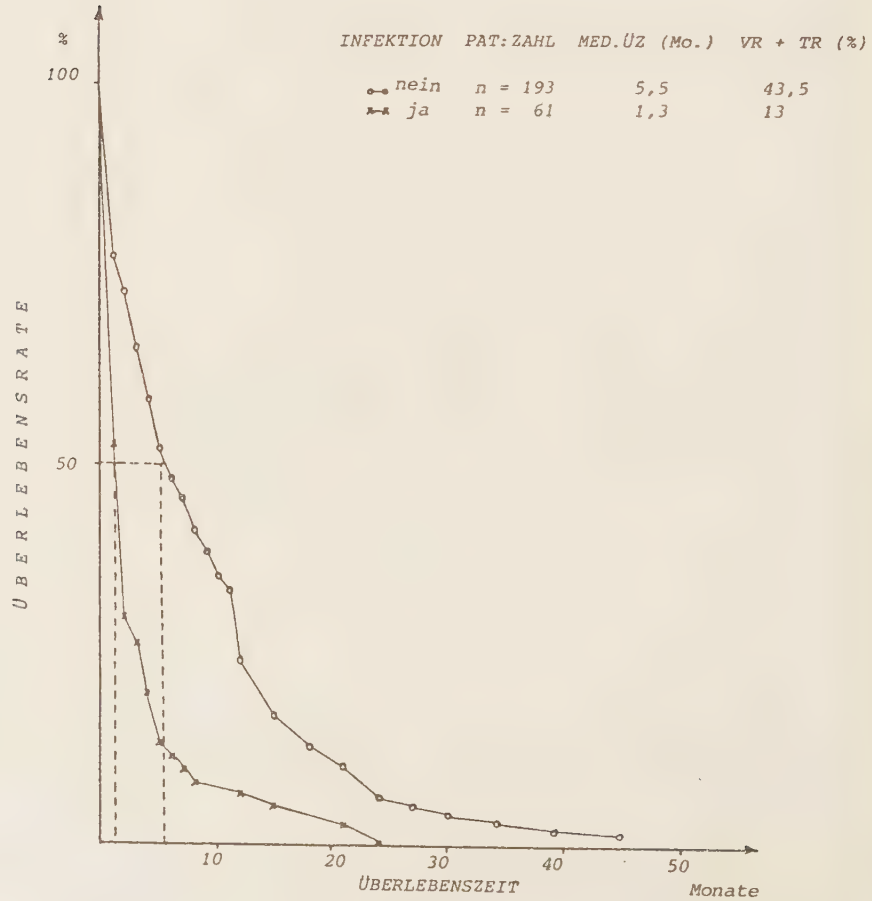

Abb.4 Überlebenszeit in Abhängigkeit mit oder ohne Infektion

4.3. Initiale Körpertemperatur

Von 112 Patienten mit einer subfebrilen Körpertemperatur (bis 37,9 °C) gelangten 42% in eine Remission. Die mediane Überlebenszeit lag bei 5,7 Monaten.

Patienten mit Fieber (38 bis 39 °C) n = 56 bzw. (über 39 °C) n = 86 kamen deutlich seltener (32% bzw. 31%) in eine Remission und lebten auch kürzer (median 3,5 bzw. 2,7 Monate) als die nicht fiebernden Patienten (Siehe Abb. 5).

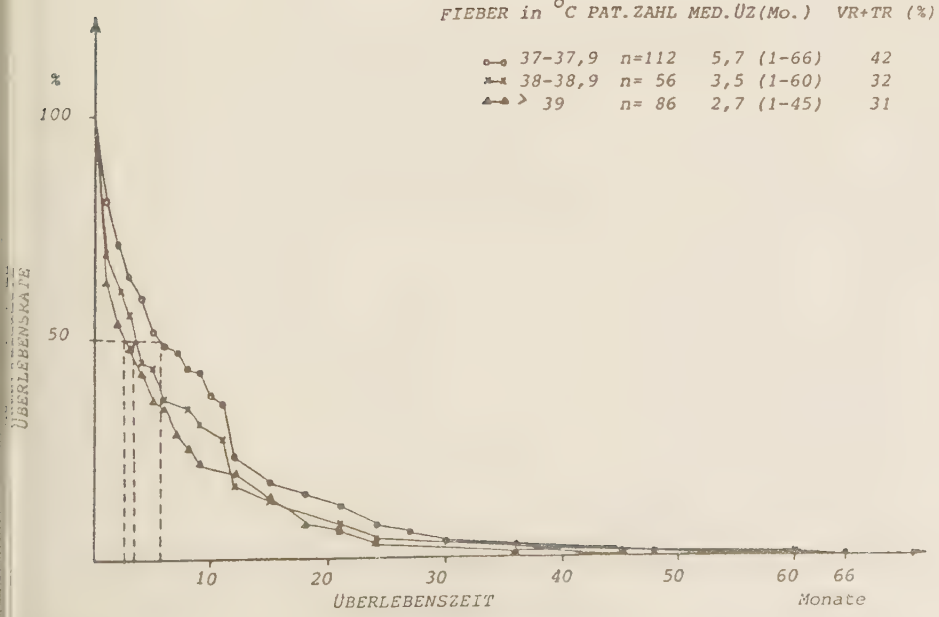

Abb.5 Überlebenszeit in Abhängigkeit von der initialen Körpertemperatur

4.4. Initiale Thrombozytenzahl

Wir unterteilten unsere Patienten nach ihrer initialen Plättchenzahl in vier Gruppen:

Thrombozytenzahl/µl < 25.000

25 -50.000

50-100.000

> 100.000

Es zeigte sich deutlich, daß die beste Remissionsquote (44,1%) und die längste Überlebensdauer (median 5,5 Monate) jene Patienten erreichten, die vor Behandlungsbeginn mehr als 100.000/µl Thrombozyten im peripheren Blut hatten . Auch zwischen einer initialen Thrombozytenzahl von 50.-100.000/µl wird noch eine gute mediane Überlebenszeit von 5 Monaten erzielt. Unter 50.000/µl Thrombozyten sinkt dann die Überlebensdauer deutlich ab (S. Abb. 6).

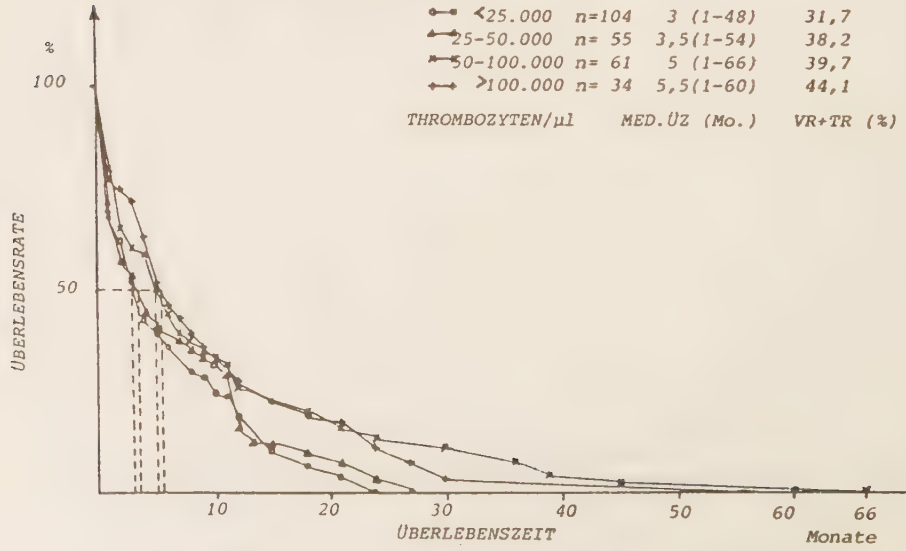

Abb. 6 Überlebenszeit in Abhängigkeit von der initialen Thrombozytenzahl

4.5. Initiale Leukozytenzahl

Jene Patienten kamen am häufigsten in eine Remission (42% und 47%), die mittlere Leukozytenwerte zwischen 5.000 und 25.000/µl und 25.-100.000/µl aufwiesen. Patienten mit Leukopenie (<5.000/µl) erreichten in 30% eine Remission. Die Gruppe mit einer Leukozytose von über 100.000/µl schnitt mit einer Remissionsquote von 18 % am schlechtesten ab (S. Abb. 7).

Die entsprechenden Überlebenskurven geben ähnliche Resultate wieder. Patienten mit Leukopenie und mittleren Leukozytenzahlen (<100.000/µl) lebten vier bis fünfmal länger als die mit Leukozytose (median 1 Monat) über 100.000/µl im peripheren Blut (S. Abb. 7).

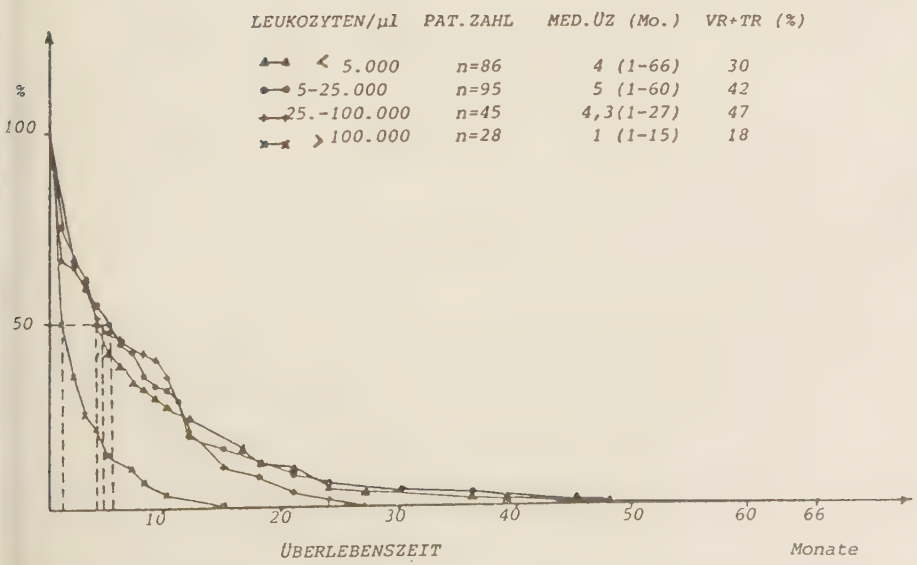

Abb. 7 Die Überlebenszeit in Abhängigkeit von der initialen Leukozytenzahl

4.6. Initialer Hämoglobinwert

Zwischen den zwei Gruppen (Hb größer als 8,0 g% und Hb < 8,0 g%) waren keine Unterschiede erkennbar (S. Abb. 8).

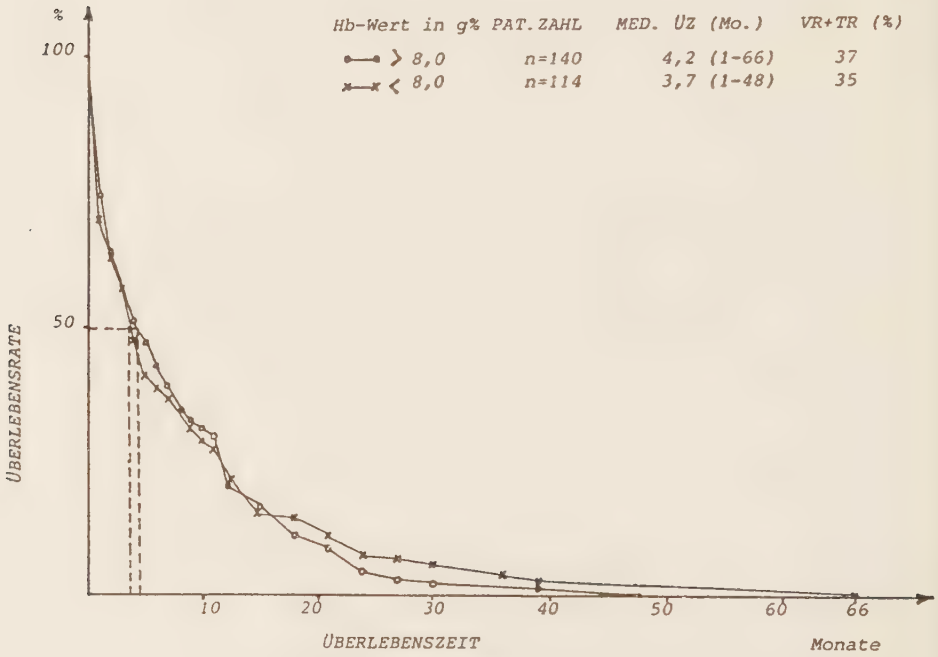

Abb. 8 Die Überlebenszeit in Abhängigkeit von dem initialen Hb-Wert

4.7. Initiale L D H - Aktivität

91 Patienten hatten initial eine erhöhte LDH Aktivität. Die meisten von ihnen wiesen gleichzeitig auch eine erhöhte Leukozytenzahl auf. Bei diesem Parameter konnte kein Einfluß auf die Remissionsquote und Überlebensdauer nachgewiesen werden.

4.8. Initiale Blastenzahl

Aleukämische Patienten (n=88) mit <5% Blasten im peripheren Blut zeigten eine Remissionsquote von 31%. Die mediane Überlebensdauer betrug 4,3 Monate (1-39). Subleukämische Patienten (5 bis 25% Blasten) erreichten in 51% der Fälle eine Remission und eine mediane Überlebenszeit von 5 Monaten (1-60). Patienten (n=31) mit höherer Blastenzellzahl (25-50%) kamen zu 35% in eine Remission. Die mediane Überlebensdauer lag bei 3 Monaten (1-39). Die Gruppe mit über 50% Blastenanteil im peripheren Blut konnte nur in 34% eine Remission erreichen und wies die kürzeste Überlebensdauer auf (median 2,5 Mo.) (S. Abb.9). Somit zeigt sich eine kontinuierliche Verbesserung der Überlebenszeit mit Abnahme der Blastzellzahl im peripheren Blut. Die Remissionsquote zeigt nur in der Gruppe 5-25% Blasten im Differentialblutbild ein günstigeres Ergebnis.

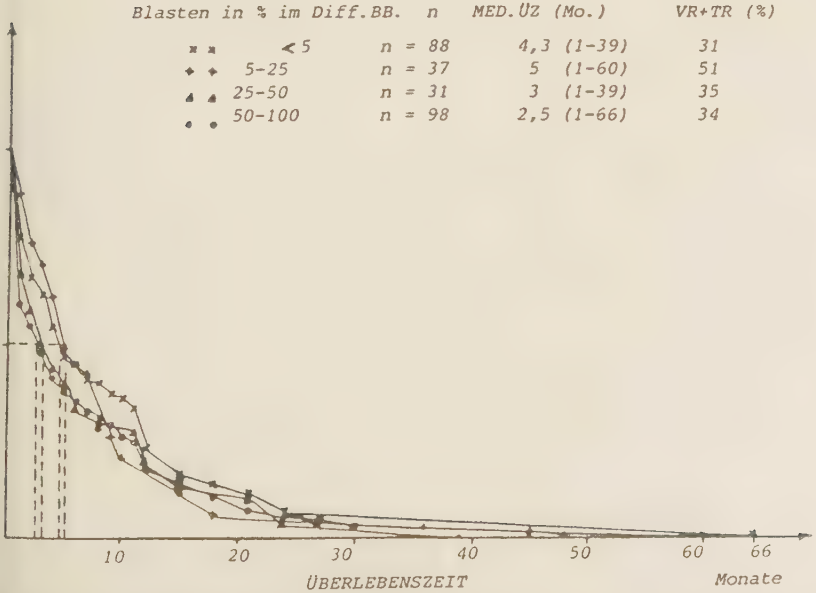

Abb. 9 Die Überlebenszeit in Abhängigkeit von der initialen Blastzellzahl

4.9. Organomegalie

Wir haben unser Kollektiv auch bezüglich Organomegalie (Milz, Leber) untersucht. Zwischen den zwei Gruppen zeigte sich in den Remissionsraten kein Unterschied. Die mediane Überlebensdauer zeigte eine geringe Verschiebung (4,3 Monate) zugunsten der Patienten ohne Milz- und Lebervergrößerung (n=142) gegenüber der anderen Gruppe (n=112), bei der die mediane Über - lebenszeit 3,3 Monate betrug.

4.10. Ikterus

Bei der klinischen Untersuchung wurde in 9 Fällen ein Ikterus (ges. Bilirubin > 3,0 mg%) und bei einem Patienten ein Sub - ikterus diagnostiziert. Nur der Patient mit Subikterus konnte in Vollremission gebracht werden, die anderen kamen weder in eine Voll- noch in eine Teilremission. Die Überlebensdauer lag zwischen 1 und 4 Monate.

4.11. Behandlungsweise

Unser Kollektiv kann nach der gewählten Methode der Induktionstherapie in vier Gruppen unterteilt werden :

1. Polychemotherapie
2. Monochemotherapie
3. Mono- und Polychemotherapie
4. Symptomatische Therapie

Aus den Überlebenskurven der vier Therapiegruppen läßt sich für die unbehandelten Patienten (nur symptomatisch) ein median

survival von 0,8 Monaten,, für die allein Monochemotherapierten von 3,0 Monaten, für die (mit primärer Therapieresistenz) Mono- und Polychemotherapierten von 3,5 Monaten und für die allein Polychemotherapierten von 7 Monaten ablesen (s.Tab. 11).

Die unterschiedliche Prognose in diesen Therapiegruppen muß also mit größter Wahrscheinlichkeit der Therapie zugeschrieben werden. Die Behandlungsergebnisse sind aus Tab. 11, die Überlebenszeiten aus Abb.10 auf S.30 zu entnehmen.

ERAPIEFORM	PAT: n	Vollremission		Teilremission		Teilversag. n / %	Versager n / %	mediane (Mo.)
		n/%	median(W	n / %	median(W			
olychemotherapie	127	51/40	36	14/11	11	32/25	30/24	7
onochemotherapie	87	17/19,5	27,5	10/11,5	6	43/49	17/34	3
ono- und Poly-hemotherapie bei rim.Therapieres.	14	-	-	-	-	5	9	3,5
mptomatische erapie	26	-	-	-	-	-	-	0,8

Tab. 11 B e h a n d l u n g s w e i s e

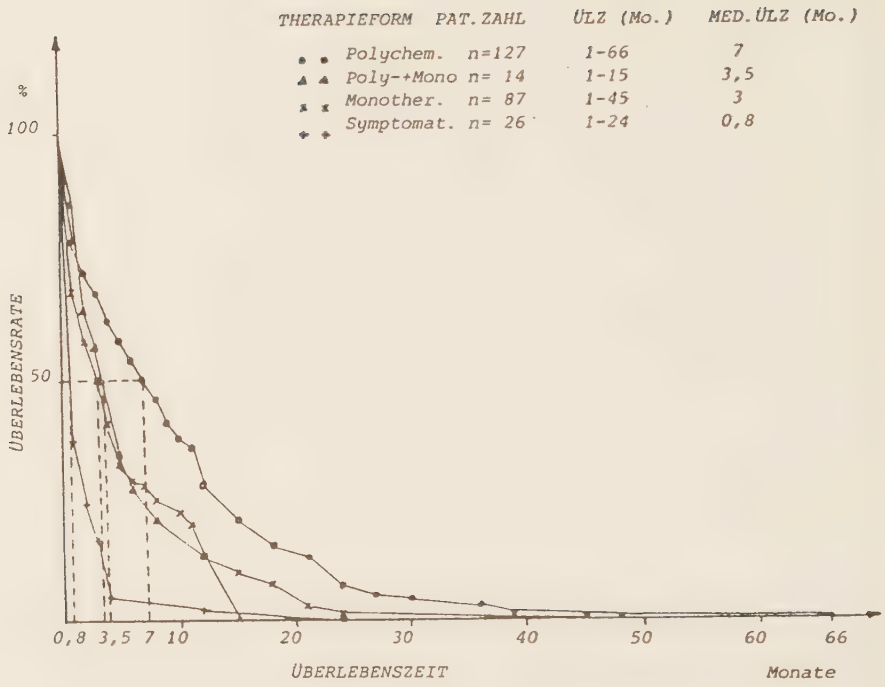

Abb. 10 Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Behandlungsweise

4.12. Ansprechen auf die Therapie

Für alle Therapiegruppen gilt, daß Patienten, die in eine Remission bzw. Vollremission gebracht werden konnten, zehnmal, die eine Teilremission erreichten fünfmal länger lebten als jene, die auf die Therapie nicht ansprachen.

Patienten mit erfolgreicher Therapie zeigen eindeutig bessere Überlebenszeiten (s. Abb.11 auf S. 31).

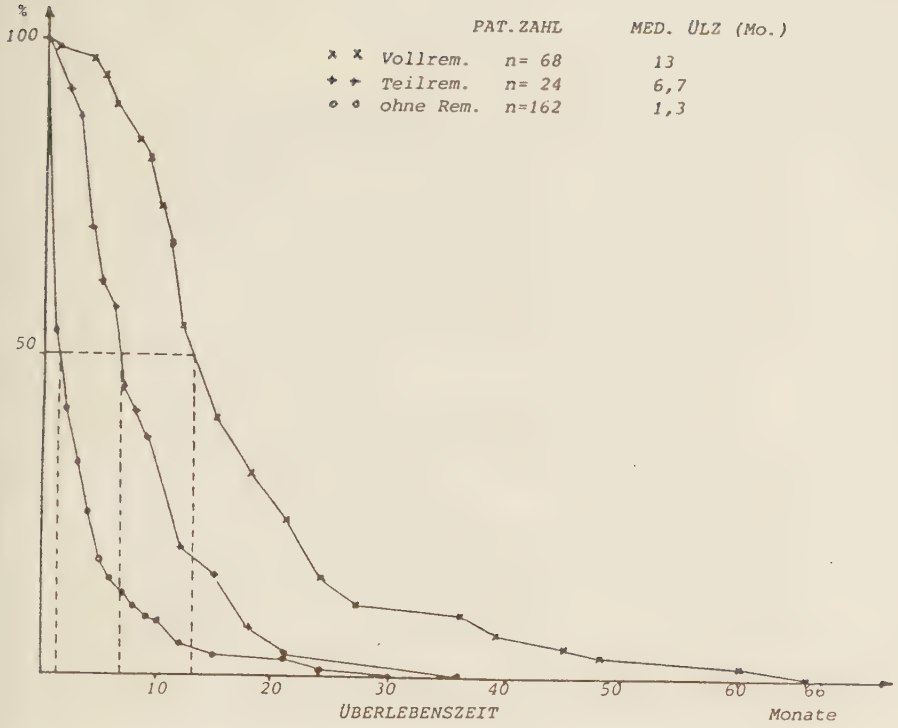

Abb. 11 Die Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Ansprechen auf die Therapie

5. Toxizität

An Nebenwirkungen wurden Knochenmarksdepression, Nausea und Soorinfektion vor allem Befall der Mundschleimhaut beobachtet. Andere Nebenwirkungen wurden auch gesehen, z.B. Hörsturz nach Methotrexat.

Die Nebenwirkungen einzel ner Substanzen sind in der Tab. 12 auf S. 32 aufgeführt. Versucht man den einzelnen Medikamenten substanzspezifische Nebenwirkungen zuzuordnen, dann ergibt sich folgendes Bild (s. Tab. 12).

Tab. 12 Nebenwirkungen der verschiedenen Zytostatika

SUBSTANZ	TOXIZITÄT	HÄUFIGKEIT (n)
Cytosin - Arabinosid	Septisches Fieber	17
	Knochenmarksdepression	9
	Nausea	5
	Melanosis recti	1
	Krämpfe	1
Adriamycin/ Daunorubicin	Kardiotoxizität	2
	Schleimhautulcera	5
Puri-nethol	Nausea	7
	Lebertoxicität	2
	-"- mit Ikterus	5
Methotrexat	Hörsturz	1
Vincristin	Polyneuropathie	9
	Peroneuslähmung	1
6-Thioguanin	Cholestase	1
	Knochenmarksdepression	4
Prednison	Cushing-Syndrom	9
	Steroid-Diabetes	12
	Magenulcera	8
	Steroid-Psychose	7
	Myopathie	4
	NNR - Insuffizienz	1

6. Todesursachen

Von unseren 254 Patienten sind 75 innerhalb der ersten 4 Wochen nach Diagnosestellung und Aufnahme verstorben. Die meisten von ihnen starben an Infektion, Blutungen infolge Knochenmarksdepression etc.

An erste Stelle der bei AL auftretenden Komplikationen stellt sich die Blutung. Die ist bei der Leukämie größtenteils durch Thrombozytopenie bedingt. Als unmittelbare Todesursache waren intrakranielle Blutung (n=78) sowie Magen-Darmtraktblutung zu beobachten (n=12).

An erster Stelle stehende Todesursachen bei der AL sind Infektionen (n=117), bedingt durch verminderte Infektabwehr. Besonders häufig fand sich die Bronchopneumonie, Pilzinfektion (Soor).

Weiterhin kamen Nierenversagen (n=10), Meninigiosis leucämica (n=10), Organinfiltrationen (n=14), fulminante Lungenembolien (n=2), Lungenödem (n=7), Herzinfarkt (n=3), Leberkoma (n=3), Magenperforation (n=3), disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) (n=4), als Todesursachen vor.

7. DISKUSSION

In der Diskussion werden unsere Ergebnisse mit Literaturangaben verglichen und die eventuellen Abweichungen diskutiert und begründet.

Zu 3.1. Geschlechtsverteilung

In unserem Krankengut überwog etwas das weibliche Geschlecht. Das Verhältnis von den 254 ausgewerteten Fällen betrug w : m = 134 : 120 = 1,1 : 1. Hossfeld (52) und Heim (48) sowie Tobelem (95) berichteten über eine ähnliche Geschlechtsverteilung.

Zu 3.2. Altersverteilung

In unserer Studie hat sich eine Häufung der Krankheitsfälle bis zum 30 Lj. sowie zwischen dem 4. und 5. Dezenium gezeigt. Die Altersverteilung entspricht damit ebenfalls weitgehend den Ergebnissen anderer Autoren wie Hossfeld (52) und Heim (48).

Zu 3.4. Klinische Symptomatik

Als häufigste klinische Symptome bei der akuten Leukämie fanden sich in unserem Patientengut Anämie, Thrombozytopenie, hämorrhagische Diathese, Fieber gefolgt von Hepatosplenomegalie, Lymphknotenschwellung, Knochenschmerz und Infektion. In der Literatur werden dieselbe führenden Symptome bei Patienten mit AL beschrieben (Begemann/4/, Obrecht /70/, Wendt /97/).

Zu 3.5.1 Monotherapie

Die ersten systematischen Versuche einer zytostatischen

Behandlung der akuten Leukosen wurden Anfang der Sechziger Jahre unternommen.

In unserem Krankengut wurden 87 Patienten mit einer Monotherapie behandelt. Von diesen erreichten 31% eine Voll- bzw. Teilremission. Dies entspricht in etwa einer Remissionsquote, die auch Nagel (66) bei n=39 in 28%, Clarkson (23) 25%, Fleischer (31) 33% fanden. Die mediane Überlebenszeit betrug bei unseren Patienten 3-Monate. Nagel (66) hat ähnliche (3,5 M.), Clarkson (23) längere (5 Monate) mediane Überlebenszeit erzielen können. Fleischer (31) publizierte eine mittlere Überlebenszeit von 8 Monaten.

Zu 3.5.1.1. Vergleich der unterschiedlichen Zytostatika als Monotherapie

Es wurden die Therapieresultate von fünf Substanzen miteinander verglichen:

Mit Cytarabin (Alexan) wurden relativ hohe Remissionsquoten (31%) erreicht (VR 13%; TR 18%), Bodey (7) 37%, Whitecar (98) 41% die Sw. Oncol. Group 38% konnten ähnliche Ergebnisse erreichen. Hartwich (46) konnte sogar bei 46% der Patienten ein günstiges Behandlungsergebnis erzielen. (Die hohe Remissionsquote ist aber nicht eindeutig verwertbar, da einige Patienten zusätzlich auch Daunorubicin erhielten) Die meisten Autoren brachten jedoch mit der selben Substanz deutlich weniger Patienten in eine Remission wie Carey (19) 14%, Ellison (28) 25%, EORTC 24% (58).

Mit 6-Mercaptopurin (Purinethol) konnten wir von 17 Patienten bei 2 (12%) eine Voll- und bei 1 (6%) eine Teilremission erzielen. Frei (33) hat 10% VR erzielt.

In unserer Studie hat sich Daunoblastin (Daunomycin) als erfolgreichste Substanz in der Monotherapie erwiesen. Die hohe Remissionsquote (Voll- und Teilremission) von 71% ist wegen der kleinen Fallzahl (n=7) jedoch nicht signifikant. Davon abgesehen wird Daunoblastin als die wirksamste unter den heute verfügbaren antileukämischen Substanzen angesehen /Cavalli (21)/. Boiron et al. (12), Peterson (71) (30%), in der EORTC-Studie (58) (25%) hatten deutlich niedrigeren RQ veröffentlicht. Tobelem et al. (95) hatte eine RQ von 50% publiziert.(VR)

Mit Adriablastin (Adriamycin) konnten 20% unserer Patienten (n=5) in Voll- und 20% in Teilremission gebracht werden. Obwohl unseren Ergebnisse wegen der kleinen Fallzahl nicht signifikant sind, werden in der Lietratur unsere Therapieergebnisse weitgehend bestätigt. Lang (57) 20%, Paulisch (72) 16% VR und 20% TR, Wilmanns (100) 12% VR und 25% TR, Rastetter (83) hat sogar von 21 mit Adriablastin behandelten Patienten bei 10 (48%) eine VR und in 3 Fällen (13%) eine TR erreicht.

Zu 3.5.2. Therapieresultate bei Polychemotherapie

In den letzten zehn Jahren ist die Monotherapie weitgehend durch eine Polychemotherapie abgelöst worden. In unserem Kollektiv haben 127 Patienten verschiedene Zytostatikakombi-

nationen erhalten. Die von uns erzielte Remissionsrate von 51% (VR+TR) demonstriert die heute erzielbaren Resultate. In den meisten Studien /Hirschmann (50), Cavalli (21), Wendt (97), Brandt (13), Hossfeld (52), Bruntsch (15), Love (61), Nagel (67), Fleischer (29)/ wurde eine RQ zwischen 40-60% veröffentlicht.

Bei 13 von von 25 (52%) Patienten konnte durch Wechsel der Zytostatikakombination im Rezidiv eine zweite Remission erzielt werden. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Erfahrungen von Clarkson et al. (24), Wiernik (99) und Hossfeld (52). Die kurze Dauer der Zweitremission (1-34 Wochen) mußten wir bestätigen. Im Gegensatz zu unserem Ergebnis hat Crowther (26) nur bei 32% der Patienten eine Zweitremission erreichen können. Die in unserer Auswertung ermittelte mediane RD betrug 36 Wochen (VR). Whitecar (98) hatte längere Remissionsdauer von etwa 10 Monaten. Nur in vier Studien wurden von länger als 12 Monate mediane RD berichtet.

Die mediane Überlebenszeit der polychemotherapierten Patienten betrug 7 Monate. Dieser Wert steht in Einklang mit dem von Hossfeld (52) mitgeteilten Daten von 33 Wochen. Fleischer (31) publizierte eine mediane Überlebenszeit von 9 Monaten.

Zu 3.5.2.1. Cytarabin + Thioguanin (+Prednison)

Diese Zytostatikakombination gehört zu den meist verwendeten in der Therapie der akuten Leukosen. Bei unserem Kollektiv wurden 40 Patienten mit diesem Schema behandelt. Neun Patienten sind innerhalb von sechs Wochen nach Therapiebeginn verstorben. Von den adäquat behandelten Patienten (n=31) kamen 39% in eine Voll-

und 16 % in eine Teilremission.

Es wurden zahlreiche Studien über diese Substanzkombination veröffentlicht (19, 21, 26, 37, 51, 58, 74). Trotzdem ist es schwierig, die Therapieresultate miteinander zu vergleichen, weil die einzelnen Zytostatika nicht einheitlich dosiert wurden. Die beste Rate kompletter Remissionen wurde von Clarkson (24) (65%) beschrieben. Holland et al.(51) haben in ALGB Protokoll ebenfalls eine RQ von 62% erreicht. Dieser Wert beinhaltet aber auch die TR. In dieser Studie handelt es sich um Patienten unter 60 Jahren.

Unsere Resultate 54% (davon 39% VR* und 15% TR*) lassen sich am besten mit Carey (19) (36%), Gee (37) (50%), Peterson (74) (VR+TR=46%),sowie mit dem ALGB-Protokoll (6822) (21) (VR+TR= 46%) vergleichen.

In den ALGB-Protokollen von Cavalli (21) sind RQ* von 30 bzw. 40% angegeben, wobei die VR nur 13 und 14% beträgt. In der EORTC_ Studie (58) wurde ebenfalls eine RQ von nur 28% erreicht.

Die mediane Remissionszeit liegt bei unseren Patienten mit dieser Therapie bei 30 Wochen. Unser Wert ist damit höher als jene, die in den ALGB-Protokollen publiziert sind (3,48 und 3,26 Monaten).

Carey (19) hat eine längere Remissionsdauer von 38 Wochen erzielen können. Holland et al.(51) haben den Mittelwert der Remissionszeit mit 38 Wochen angegeben (arithm. Mittel!).

---

*) VR = Vollremission; TR = Teilremission; RQ = Remissionsquote

Zu 3.5.2.2. Vincristin + Cytarabin (+Prednison)

Dieses von uns modifizierte COAP-Schema kam bei 45 Patientan (ALL: n=3; AUL: n=1; AML: n=41) zur Anwendung. Die Remissionsquote lag mit 77% (67% VR und 10% TR) deutlich höher als die von Bodey (9) (47% VR).
Unsere mediane Remissionszeit von 37 Wochen und die mediane Überlebenszeit von 11,5 Monaten zeigt ebenfalls, daß diese mildere Kombination mindestens ebenso erfolgreich sein kann.

Zu 3.5.2.3. V i D a P

Diese Kombinationstherapie wurde bei 26 Patienten verwendet. 13 Patienten kamen in eine Remission (davon 34% in VR und 16% in TR). Die mediane Remission betrug 28 Wochen, die mediane Überlebenszeit 7 Monate.
Unsere Ergebnisse stimmen mit denen von Fleischer (31) erzielten Remissionsquoten (51% VR+TR) überein. Brandt (13) sowie Hartwich (46) hat bei nur 43% der Patienten eine TR erzielen können. Pavlovsky (73) erreichte bei 35 % der AML und sogar 90% der ALL-Patienten eine VR. Die meisten Autoren (42, 53, 67, 90) haben eine Remissionsquote (VR) zwischen 47 und 51 % erreicht.

Zu 3.5.2.4.Cytarabin + Daunoblastin/Adriamycin

Von den insgesamt 5 Patienten, die mit diesem Therapieschema behandelt wurden, kamen 3 (60%) in eine VR. TR wurde keine erzielt.

In der Literatur wurden in kleineren Studien 79% VR beschrieben, am häufigsten jedoch 50-60% VR erreicht. Die niedrigsten RQ wurden von Carey (19) mit 22% VR und 15% TR und Freemann (32) mit 25% VR publiziert. Alle anderen Autoren haben deutlich höhere Remissionen erzielen können. Holland et al.(51) haben bei einem Kollektiv (Alter 60 J.) in 81% eine Remission erreicht. In der EORTC-Studie (58), Yates (103) sowie Powels et al.(77) haben etwas höhere RQ (35%, 40% und 42%) erzielen können. In den meisten Studien (12, 31, 44, 53 und 94) wurden über kompletter RQ von über 50% veröffentlicht. Somit zeigt sich, daß diese Zytostatikakombination recht wirkunkgsvoll in der Therapie der akuten Leukosen ist (Hossfeld /52/).

Zu 3.5.2.5. Vincristin+Dauno/Adria+Cytarabin

Bei dieser Dreierkombination erreichten von 11 Patienten 4 (36%) eine Voll- und 2 (18%) eine Teilremission. Rosenthal und Moloney (86) hatten mit dem selben Therapieschema deutlich höhere RQ (55%) erreicht (VR). Wolf (102) erzielte ebenfalls 60% VR.

Zu 3.5.3. Polychemotherapie mit oder ohne Prednison

In unserer Studie erhielten 93 Patienten (76 AML, 17 ALL oder AUL) eine Zytostatikakombination mit Prednison und 34 ohne Prednison.
Die Therapieresultate zeigten eindeutig, daß bei Polychemotherapie mit Prednison im Gegensatz zur Behauptung von

Matter (63), auch bei Patienten mit AML eine deutlich höhere RQ (42% im Gegensatz von 29% ohne Prednison) erzielt werden kann.
In der Studie von Brandt (13) wird ebenfalls der günstige Effekt einer Zytostatikakombination mit Prednison in der AML-Therapie erwähnt. Auch Spiers et al.(93) sowie Hirschmann (50) haben die Polychemotherapie mit Prednison bei AML-Patienten kombiniert und mit verschiedenen Zytostatikakombinationen eine RQ von 35 - 75 % erreicht.

Zu 3.5.4.Wie sehen die Ergebnisse der Monotherapie im Vergleich zu der Polychemotherapie aus ?

Die akute Leukämie ist eine bösartige Erkrankung des hämatopoetischen Systems. Unbehandelt führt sie innerhalb von Wochen bis Monaten zum Tode. In früheren Jahren beschränkte sich die Therapie der akuten Leukosen auf Arsenkuren und Röntgenbestrahlungen der Milz, wenn überhaupt die Frage "soll man behandeln" positiv beantwortet wurde. Die Einführung von Folsäureantagonisten hat diese Fragestellung geändert "wie soll man behandeln". Neben einer unspezifischen Therapie gelangte man im Laufe der Jahre über die Monochemotherapie zu der heute aktuellen Kombinationsbehandlung. Das Ziel bei der akuten Leukämie ist vorerst die komplette Remission. Schon frühzeitig konnte festgestellt werden, daß eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit nur für jene Patientengruppe zu erzielen war, die in eine Remission zu bringenist (24, 35, 51, 91). Die kombinierte

zytostatische Therapie hat ihre überlegene Wirksamkeit bei malignen Erkrankungen erwiesen.

Bei der Behandlung akuter Leukämien sind in den letzten Jahren bedeutende Fortschritte erzielt worden. So konnten die mit der Monochemotherapie erreichbare RQ von 25% (23, 31, 66) mit Polychemotherapie auf 40 - 60 % verbessert werden (50, 94).

In unserer Studie konnte dieser Unterschied anhand unserer und fremder Ergebnisse ebenfalls belegt werden (23, 31, 66, 71 sowie 13, 15, 21, 29, 52, 61, 67, 97).

Von unseren mit Monochemotherapie behandelten Patienten erreichten 31 % eine Remission (19,5% VR und 11,5% TR). Mit Polychemotherapie gelangten 51% (40% VR und 11% TR) in eine Remission. Die mediane Remissionszeit lag in der Polychemotherapie-Gruppe mit 36 Wochen (2-265) deutlich höher als bei der Patientengruppe, die mit einer Monochemotherapie behandelt wurde (27,5 Wochen /8-185/). Nagel (67) und Sauter (89) haben ebenfalls bemerkt, daß Patienten mit Polychemotherapie deutlich längere Remission erreichen als jene mit Monochemotherapie, gaben jedoch weder einen mittleren noch einen medianen Wert an. Die von uns durch Polychemotherapie erzielte mediane Remissionszeit von 36 Wochen ist mit Hossfeld (52), EORTC (58), Gale (35), Whitecar (98) und Powels (77) zu vergleichen. Andere Autoren (7, 40, 44) publizierten deutlich höhere (15 Monate), Sotto (92) sogar 30 Monate. Es handelt sich in sämtlichen Fällen um selektierte Studien.

In den Studien von Bruntsch (15) und Gerecke (40) wurden zwar komplette Remissionszahlen bis 80% (50) veröffentlicht, die meisten Autoren erzielten aber bei deutlich weniger Patienten eine Vollremission. Bodey (8) 47%, Gluckmann (43) 53%, Crowther et al. (26) 54%, Rosenthal (86) 55%, Clarkson (23) 65%.

Unsere VR wäre mit der von Rodriguez (85) 40%, Yates (103) 40%, Powels (77) 42%, Gee (37) 42%, Whitecar (98) 42%, Sotte (92) 43% zu vergleichen. Freemann (32) 25%, EORTC (58) 30% bzw. 35% konnten noch weniger Patienten in eine Remission bringen. Der Vergleich unserer Ergebnisse mit denen der oben erwähnten Autoren erlaubt es jedoch nicht, aussagekräftige Schlüße zu ziehen, da es sich in sämtlichen aufgeführten Arbeiten um selektierte Studien handelt.

Ungefähr gleich häufig (40%) konnten wir mit beiden Therapieformen eine zweite, mit Polychemotherapie sogar bei bis 8% der Patienten eine dritte VR erzielen. Die mediane Remissionsdauer lag aber mit 8 Wochen (1-34) bei der Polychemotherapie-Gruppe doppelt so hoch wie bei den monochemotherapierten Patienten. Die mediane Überlebenszeit lag mit 7 Monaten (1-66) bei der Polychemotherapie ebenfalls deutlich höher als 3 Monaten (1-45) in der Monochemotherapie-Gruppe. Hossfeld (52) teilte eine mediane ÜZ von 33 Monaten, Fleischer (31) von 9 Monaten mit.

Andererseits hat es offenbar keinen Zweck, die Zytostatikadosis laufend weiter zu steigern. Tigges (94) stellte fest, daß die immer intensiveren Therapieschemata zwar zu einer Zunahme der kompletten Remissionen führen, Remissionsdauer und Überlebensdauer jedoch unbeeinflußt lassen.

Zusammenfassend kann man anhand unserer und anderer Ergeb - nisse (19, 31, 46, 50, 66, 71, 97) sagen, daß Patienten mit AL, die mit Polychemotherapie behandelt wurden, eine deutlich höhere Remissionsrate, längere Remissions- und Überlebens - zeiten erreichten als jene, bei denen die Monochemotherapie angewandt wurde.

Zu 3.5.5. Mono- und Polychemotherapie bei primärer Therapieresistenz

Bei 14 Patienten fand man nach einer primären Monochemotherapie-resistenz eine Polychemotherapie Anwendung. Bei keinem konnte eine Remission erreicht werden, jedoch bei 5 Patienten wurde eine subjektive Besserung erreicht. Die mediane Überlebensdauer betrug 3,5 Monate (1-15). Bruntsch (15) berichtete über die Ergebnisse der kombinierten Chemotherapie bei Erwachsenen mit therapieresistenten akuten Leukämien, bei denen mit einem TRAMPCO-Schema noch eine Vollremission erzielt werden konnte. 7 Patienten wurden aufgrund der Vortherapie als primäre Therapieversager eingestuft. Von Ihnen erhielten als Vortherapie 4 Patienten Cytarabin+ Daunomycin. Ein Patient konnte mit TRAMPCO-Therapie in eine Vollremission gebracht werden. Ein weiterer Patient bekam als Vortherapie Cytarabin, ein anderer erhielt HOAP-Schema und einer eine Therapie nach COAP-Schema. Nur der Patient mit einer primären Resistenz auf die HOAP-Therapie gelang mit dem TRAMPCO-Schema in Vollremission.

Zu 3.5.6 Symptomatische Therapie

Die Verbesserung der Prognose von Patienten mit akuten Leukosen ist neben der Entwicklung neuerer antileukämischer Substanzen und wirksamer Therapieprogramme auch durch die verbesserten Möglichkeiten der symptomatischen Therapie bedingt.

In unserer Studie wurde bei 26 Patienten auf eine zytostatische Therapie verzichtet. Sie erhielten nur Antibiotika, Transfusionen, Vitamine und eventuell noch die Gabe von Kortikosteroiden. Diese Therapieweise, die zur palliativen Bekämpfung der Krankheitssymptome durchgeführt wurde, fand bei 21 Patienten aus Altersgründen, bei 4 wegen raschen Ablebens, bei einem wegen Smouldering Leukämie Anwendung. Außer subjektiven Besserungen konnte kein Therapieerfolg gezeigt werden.

Die mediane Überlebenszeit aller 26 Patienten liegt mit 0,8 Monaten sehr niedrig. Dabei ist jedoch wichtig zu bemerken, daß 11 Patienten in der ersten Woche nach der stationären Aufnahme verstarben. Klammert man diese 11 früh verstorbenen Patienten aus ist die ÜZ mit 2,7 Monaten (1-15) deutlich günstiger. Fleischer (31) und Nagel (67) publizierten noch am Anfang der siebzigen Jahre mit der selben Therapiemethode Remissionraten von 21% bzw. 18%.

Zu 3.5.7. Gegenüberstellung von "milder" und "aggressiver" Chemotherapie

Seit Einführung der Zytostatika in die Therapie der akuten Leukosen stellt sich die Frage, ob man möglichst aggressiv,

d.h. hochdosiert, oder weniger aggressiv behandeln sollte. Die meisten Autoren plädieren für (23, 24, 26, 55, 62, 75, 84) andere jedoch (17, 101) gegen eine aggressive Chemotehrapie.

In unserem Krankengut wurde bei 134 Patienten eine milde und bei 94 eine aggressive Chemotherapie durchgeführt. In jeder Altersklasse konnte mit der letzteren Therapieform eine höhere RQ erzielt werden als in den Gruppen, die milder behandelt wurden.

Am deutlichsten zeigte sich der Unterschied bei den über 60jährigen Patienten. Während mit der milden Chemotherapie nur 9% der Behandelten in eine VR und 12% in TR kamen, konnte mit aggressiver Chemotherapie eine VR von 26% und TR von 6% in dieser Altersklasse erzielt werden. Peterson und Bloomfeld (75) konnten in der selben Altersgruppe 30% RQ (TR+VR) erreichen.

Die von uns erzielte mediane RZ von 39 Wochen stimmt mit der von Peterson und Bloomfeld (75) angegebenen RZ (9 Mo.) überein. Die mediane ÜZ betrug bei unseren Patienten in dieser Gruppe 3,5 Monate, liegt somit deutlich höher als die mit 2 Monaten, die ebenfalls Peterson und Bloomfeld (75) publizierten.

Andererseits ist aus der Publikation von Burge (17) et al. ist zu sehen, daß,obwohl mit einer milderen Chemotherapie nur bei 6,5% der Patienten eine VR erzielt werden konnte, die mediane ÜZ für alle Patienten 34 Woche betrug. In den jüngsten und mittleren Altersklassen lagen die mediane ÜZ

mit je 65 Wochen deutlich höher als die bei unseren Patienten in der gleichen Altersklasse. Die über 60jährigen lebten im Mittel genauso lang wie unsere.
Zusammenfassend ist zu sagen, daß es prinzipiell nicht zu entscheiden ist, ob man im Einzelfall generell eher aggressiv oder milder behandeln sollte. Anhand unserer Ergebnisse sowie der Publikationen (23, 26, 55, 62, 75, 84) sollte man immer, vom Alter abgesehen, wenn der AZ des Patienten es zuläßt, mit aggressiver Chemotherapie behandeln, da, wie in den meisten Studien bewiesen wurde, Patienten mit aggressiver Chemotherapie behandelt, viel häufiger in eine VR gelangen und damit länger leben als jene, die milder behandelt wurden (Hauptmann/47/, Crowell/25/).
Bedauerlicherweise ist aber die aggressive Chemotherapie für die Mehrzahl der Patienten, die nicht in eine Remission gelangten, nicht nur ohne Nutzen, sondern infolge der erheblichen Zytostatika-nebenwirkungen sogar mit Einbußen an Lebensdauer und Lebens - qualität verbunden (5, 17, 39).

Zu 3.5.8 und 3.5.9.

Wenn die bis jetzt publizierten Therapieergebnisse bei ALL und AML des Erwachsenen gegenübergestellt werden, ist zu ersehen, daß die durch Chemotherapie erzielten Remissionsraten bei der AML auch heute noch schlechter sind als diejenigen, welche in der Behandlung der ALL erreichbar sind.

In unserer Patientengruppe ließ sich dies allerdings bei Monochemotherapie nicht bestätigen, um so deutlicher wurde es aber in der mit Polychemotherapie behandelten Gruppe. Wir konnten bei 54% der ALL-Patienten eine Vollremission erzielen. Die mediane ÜZ betrug 12 Monate. Einige Autoren haben niedrigere (49, 98), andere deutlich höhere RQ erreicht (27, 36, 53, 73, 85). Es handelt sich jedoch in den meisten Studien um kleine Patientengruppen, weshalb die Vergleichbarkeit der Resultate erschwert ist.Obwohl von einigen Autoren wie Crowther et al. (26) diskutiert wird, daß bezüglich Remissionsrate die Resultate in der Behandlung der Erwachsenen-ALL ungefähr gleich sind wie in den AML-Studien mit besseren Therapieergebnissen, wird dieser Behauptung von anderen Autoren wie Poros (76), Clarkson (23) und Hirschmann (50) widersprochen.

Unsere Ergebnisse konnten ebenfalls zeigen, daß die AML-Patienten mit einer RQ von 40% VR schlechter als bei ALL (54%) reagieren. Die mediane ÜZ zwischen 3 und 7 Monaten bei AML lag deutlich niedriger als die 12 Monate bei der ALL. Die Meinung, daß die Remissionsdauer der ALL (bei uns 39 Wochen) kürzer sei als die der AML (32 Wochen) - z.B. Bodey (10) - konnte bei unserer Gruppe wie auch anhand anderer Berichte (27, 53, 98) nicht bestätigt werden.

Die Aufschlüßelung der Ergebnisse nach zytochemischer Differenzierung zeigt, daß die unreifen Leukämieformen (Myeloblastenleukämie) auf die derzeit angewandten zytostatischen Maßnahmen besser ansprechen, als die differenzierten ausreifenden Formen. Dies gilt in Bezug auf die Remissionsraten

wie auch auf die Überlebenszeit. Bei jenen Patienten, die mit einer Kombinationstherapie behandelt wurden, wird dies noch deutlicher als bei jenen, die eine Monochemotherapie erhielten.

Wir haben mit Polychemotherapie bei Patienten mit Myeloblastenleukämie eine RQ von 42% VR erreicht. Abbrederis(1) konnte bei 20%, Crowther et al. (26) bei 55% und Clarkson (24) bei 56% eine VR erzielen.

Die Resultate bei Monozytenleukämie sind ebenfalls abweichend von unserem Ergebnis. Während Abbrederis (1) und Crowther (26) in keinem Fall eine Remission erreicht haben, publizierte Clarkson (24) eine 5%-ige RQ. Wir haben 28% der Patienten mit Monozytenleukämie der AML-Gruppe in eine VR und 14% in eine TR gebracht.

Von unseren Promyelozytenleukämie-Patienten kamen 23% in eine VR und ebensoviel in eine TR. Clarkson (24) hat zusammen mit Abbrederis (1) in keinem Fall, Ruggero (87) in 54%, Crowther (26) in 33% der Behandelten eine VR erreicht.

Über die Resultate der Erythroleukämiebehandlung liegen wenige Angaben vor. Wir konnten von insgesamt 5 Patienten bei 2 (40%) eine VR und bei einem (20%) eine TR erzielen. Wegen der kleinen Fallzahl sind diese Ergebnisse nicht signifikant. Clarkson (24) berichtete über ähnliche RQ (2/5) und Crowther (26) über eine RQ von 25%.

Von unseren 9 Fällen mit AUL konnten wir mit Polychemotherapie bei vier (44%) Patienten eine VR und bei weiteren zwei (22%) eine TR erzielen. Abbrederis (1) berichtete über eine niedrigere (20%) RQ. Böhnel (11) hat von 4 Patienten mit AUL bei 3 (75%)

eine Remission erzielt. Die mediane ÜZ betrug 3,5 Monate. Verglichen mit AML und ALL ist dieses Ergebnis das kürzeste. Die Mitteilung von Anner (3), daß die signifikant längsten Überlebenszeiten die ALL-Patienten erreichen und daß die mediane ÜZ der AML-Patienten noch länger ist als die der AUL Fälle, konnte in unserer Studie erneut bestätigt werden. In Hinblick auf die gewählte Therapiemethode, ist bei den AUL-Patienten der Vorteil der Polychemotherapie gegenüber der Monochemotherapie wiederholt deutlich zu sehen (Böhnel /11/).

Zu 4. Prognostische und Risikofaktoren

Zu 4.1. A l t e r

Die Beobachtung von zahlreichen Autoren (Clarkson /24/, Cavalli /21/, Hartwich /46/, Hossfeld /52/, Love /61/, Wilms /101/), daß das Behandlungsergebnis durch Zunahme der Lebensalter negativ beeinflußt wird und damit diesem Faktor eine wichtige prognostische Bedeutung zukommt, hat sich auch in unserer Studie bestätigt.
Die höchste RQ mit 58% zeigte sich bei den 40-jährigen Patienten. Clarkson (24), Crowther (26) und Cavalli (21) hatten über ähnliche Resultate berichtet. Während Hartwich (46) nach dem 40 Lebensjahr keine einzige VR und nach dem 70 Lj. nicht einmal eine TR erzielen konnte, betrug bei uns die RQ für die Altersklasse zwischen 40 und 60 Lj. 36%.

Die Meinung, daß die jüngsten Patienten die besten Remissionszeiten haben, ist in unserer Studie nicht zu belegen, da sich die höchste RQ mit 64% in den Altersgruppen der 30-39-jährigen fand. Wenn wir aber unsere RQ von 56% bei den 30jährigen mit den von Wiernik (99) et al. (59%), Crowther (26) (71%), Cavalli (21) (62%), Clarkson (24) 50 bzw. 80% VR und TR vergleichen, zeigten unsere Werte ähnliche Ergebnisse.
Von den Patienten im Alter von 60 bis 70 Lj. kamen bei uns 25% in eine VR. Clarkson (24) berichtete über eine Remissionsrate in dieser Altersgruppe von 22% (VR+TR). Hossfeld (52) ebenfalls über 20%, Crowther (26) über 33% und Cavalli (21) über 29%. Reiffers et al. (84) erzielten in dieser Altersklasse noch erstaunlich hohe RQ (64% VR).
Wir konnten bei über 70-jährigen noch in 11% eine VR erzielen. Es liegen nur wenige Literaturangaben über Therapieergebnisse bei Patienten über 70 Jahre vor. Wiernik (99), Crowther (26), Clarkson (24), Hossfeld (52) konnten bei keinem von den über 70-jährigen behandelten Patienten eine Remission erzielen. Gehan et al. (38) berichteten, daß von 29 Patienten über 70 Jahre 10 (34%!) in eine VR kamen. Aus der Publikation von Reiffers et al. (84) ist zu ersehen, daß von 15 Patienten (70-85 J.) bei 9 (60%!) eine VR erreichbar war.

Wenn wir die Resultate aus den oben erwähnten Arbeiten hinsichtlich einer Relation von Alter und kompletter Remissionsrate miteinander und mit unserem Ergebnis vergleichen, wird es deutlich, da die Daten in denselben Altersgruppen sehr abweichen.

Dies läßt sich wohl mit der Tatsache erklären, daß in den verschiedenen Studien die Patienten unterschiedlich behandelt wurden. In diesem Zusammenhang möchten wir diskutieren, ob nicht die Tatsache, daß wir bei über 70-jährigen Patienten in 12% eine Remission erzielen konnten damit zusammenhängt, daß auch wir die verabreichten aggressiven Therapieschemata niedriger dosierten, als sonst in anderen Literaturberichten üblich.

Zusammenfassend bleibt aber doch festzustellen, daß sich in unserer Studie erneut bestätigt hat, daß die Prognose der akuten Leukämie mit zunehmenden Erkrankungsalter schlechter wird.

Zu 4.2. Infektion

Cavalli (21) berichtete, daß Patienten, die initial keine schweren Infekte hatten, länger leben, als solche mit Infekt. Dieser Unterschied hat sich in der RQ nicht ausgewirkt.

In unserem Krankengut konnte bei Patienten ohne Fieber mit 43,5% eine deutlich höhere RQ erzielt werden als bei der Gruppe (RQ 13%), in der die Patienten einen schweren Infekt aufwiesen. Zu ähnlichen Resultaten kam die Southwest Oncology Group (9) mit 39% bzw. 14% RQ. Die Beobachtung von Cavalli (21) konnten wir auch insofern bestätigen, als unsere Patienten ohne Infekt viermal länger lebten als die mit einer schweren Infektion.

Zu 4.3. Initiale Körpertemperatur

Carey (19), Hossfeld (52) und Jehn (56) publizierten, daß Patienten mit Fieber (>38,0 °C) zu Beginn der Induktionstherapie viel seltener in eine VR gebracht werden können als die mit Körpertemperatur unter 38,0 °C. Unsere Patienten, die initial eine normale Körpertemperatur aufwiesen, zeigten mit 42% eine höhere RQ als die Gruppe mit Fieber (RQ 32%). Zwischen Patientengruppen mit einer Körpertemperatur von 38,0, 38,9 und über 39,0 °C ergab sich bezüglich der RQ und der medianen ÜZ kein Unterschied.

Zu 4.4. Initiale Thrombozytenzahl

Die Höhe der Thrombozytenzahl bei Beginn der Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung scheint ein wichtiger prognostischer Faktor zu sein.
Love und Kaboth (61), Crowther (26), Carey (19) berichteten, daß Patienten mit der niedrigsten Thrombozytenzahl die geringste RQ erreichten, während Patienten mit der höchsten Thrombozytenzahl den höchsten Prozentsatz kompletter Remissionen hatten.

29% VR erreichten die Patienten mit Thrombozytenzahl unter 30.000/µl, 38% die Patienten mit Thrombozytenwerten zwischen 25.-50.000/µl uns 42% der Patienten mit Thrombozytenzahlen über 100.000/µl. Unsere Ergebnisse (31,7%, 38% bzw. 44%) stimmen damit völlig mit obigen Resultaten aus der Literatur (21) überein.

Auf Grund unserer Ergebnisse sowie auf Grund der Ergebnisse der anderen Autoren sind wir der Meinung, daß der initialen Thrombozytenzahl eine gewisse prognostische Bedeutung zukommt. Allerdings behauptet Cavalli (21) in seiner Studie, daß durch die Thrombozytensubstitution während der thrombopenischen Phase der Induktionstherapie die initiale Thrombozytenzahl ihre prognostische Bedeutung verloren hat.

Zu 4.5. Initiale Leukozytenzahl

Die meisten Autoren wie Heim (48), Hossfeld (52), Cavalli (21), Love (61), Reiffers (84), welche die prognostische Bedeutung der initialen peripheren Leukozytenzahl untersucht hatten, kamen zu ähnlichen Ergebnissen wie wir, nämlich, daß die Gruppe mit mittleren Leukozytenzahlen von 5.-25.000/µl bzw. <100.000/µl besser abschneidet, als Patienten mit sehr niedrigen (<5.000/µl) oder sehr hohen Leukozytenzahlen (>100.000/µl). Clarkson (24) et al. konnten keine Unterschiede bezüglich der RQ zwischen den Patientengruppen mit verschiedenen Leukozytenzahlen zeigen.

Zu 4.6. Initialer Hb - Wert

Bezüglich der prognostischen Bedeutung des Hämoglobinwertes ergab unsere Auswertung, daß zwischen den beiden geschilderten Gruppen (Hb<8,0g% und Hb>8,0g%) keine nennenswerten Unterschiede erkennbar waren.
Hossfeld (52) konnte bezüglich der Hb-Werte ebenfalls keinen Zusammenhang mit der Remissionsrate erkennen. Die SOG der Medical RC (9) und Carey (19) berichteten, daß höhere Hb -

Werte mit höheren RQ verbunden sind.
Cavalli (21) kam zu einem unerwarteten Ergebnis. Er zeigte, daß Patienten mit einem Hb-Wert < 8,0 g% bei der Diagnosestellung signifikant länger leben. Er fand keine Erklärung für diese Beobachtung.
Zusammenfassend ist zu sagen, daß aufgrund der sehr abweichenden Resultate dem Hb-Wert wahrscheinlich kein entscheidender prognostischer Faktor zukommt.

Zu 4.7. L D H - Aktivität

Heim (48) berichtete, daß Patienten mit mäßig erhöhtem LDH-Wert (bis 400/U/l) eine deutlich günstigere Überlebenszeit zeigten, als jene mit stark erhöhter Aktivität. Dieser Unterschied konnte aber nur bei Männern beobachtet werden. Wir haben in unserer Studie im gesamten Krankengut die LDH-Aktivität bezüglich Remissionsrate und ÜZ überprüft und konnten keinen Zusammenhang feststellen. Zum selben Ergebnis kam J e h n et al. (56).

Zu 4.8. Initiale Blastenzahl

Cavalli (21), Crowther (26) und Heim (48) berichteten, daß die periphere Blastenanteil bei Therapiebeginn signifikant mit der ÜZ, aber nicht mit der Remissionsrate korreliert, während Hart (45) genau das Gegenteil publizierte.
In unserem Krankengut konnten wir zeigen, daß bei Patienten mit weniger als 25% Blastenzellen im peripheren Blut mit 51% eine deutlich höhere RQ zu erzielen war als bei

solchen, die mehr als 25% Blastenzellen hatten. Patienten mit niedrigen Blastenzellen im peripheren Blut haben auch doppel so lange gelebt wie die in der anderen Gruppe.

Zu 4.9. Organomegalie

Patienten mit einer Hepato- und/oder Splenomegalie bei der Aufnahmeuntersuchung haben gegenüber Patienten ohne Organomegalie hinsichtlich RQ und Überlebenszeit keine schlechtere Prognose.
Carey (19) und Cavalli (21) haben ebenfalls keinen Unterschied in den prozentualen Remissionszahlen gesehen, jedoch haben die Patienten von Cavalli ohne Organomegalie 5,8 Monate länger als die mit Leber- und/oder Milzvergrößerung (2,5) gelebt.

Zu 4.10. Ikterus

Bei uns wurde vor Therapie bei 9 Patienten ein Ikterus und bei einem ein Subikterus diagnostiziert. Da nur der Patient mit Subikterus in eine VR gelangte, dürfte die Schlußfolgerung gezogen werden, daß Patienten mit Ikterus für die betroffene Krankheit ein erhöhtes Risiko bedeutet.
Da bezüglich dieser Parameter keine Literaturangaben vorliegen, sollte diese Beobachtung nur erwähnt und ihre Relevanz durch größere Patientenkollektive weiter abgeklärt werden.

Zu 4.11. Behandlungsweise

Zahlreiche Autoren wie Cavalli (21), Love und Kaboth (61), Nagel (67), Abbrederis (1), Obrecht (69) und Fleischer (31) publizierten Untersuchungen, die eine ausdrückliche Verbesserung der Remissionsrate, RZ und ÜZ nach Polychemotherapie gegenüber einer Monotherapie zeigen.

Mit den heutigen kombinierten Zytostatikatherapien hat man einen zunehmenden Anteil kompletter Remissionen von 25 % (Ellison /28/) auf 40 - 60% erreicht (35, 61, 80, 29, 93,98). Diese Kranken können mit einer medianen ÜZ von mehreren Monaten rechnen gegenüber 1 1/2 - 2 Monate noch vor 15 Jahren mit einer Monotherapie.
Andere Autoren bezweifeln zwar nicht, daß die Remissionsraten bei akuten Erwachsenenleukosen durch Polychemotherapie erhöht werden könne, berichten aber über etwas bescheidener ausgefallene Remissionsraten und ÜZ (Burge /17/, Tigges /91/, Hartwich /46/).

In unserer Studie wird deutlich, daß Patienten, die mit Polychemotherapie behandelt wurden, mit 51% eine viel höhere RQ erzielten, als bei einer Monotherapie (RQ 30%). Die mediane RZ mit 36 bzw. 27 Wochen sowie die mediane ÜZ von 7 bzw. 3 Monaten zeigen ebenfalls den deutlichen Unterschied.
Fleischer (31) berichtete über eine RQ von 21% bei Patienten, die nur mit Prednison behandelt wurden. Nagel (67) konnte 18% der Kranken in eine Remission bringen. Die mediane ÜZ betrug 4,4 Monate bzw. 6 Wochen.

(Der beste Wert von Nagel gibt aber die mediane ÜZ jener Patienten wieder, die in eine Remission gelangen. Die mediane ÜZ der Therapieversager betrug 2 Wochen).

Wir konnten von unseren 26 symptomatisch behandelten Patienten keinen einzigen in eine Remission bringen. Die mediane ÜZ betrug 0,8 Monate.

Zu 4.12. Ansprechen auf die Therapie

Die Kriterien für die Beurteilung der therapeutischen Wirksamkeit sind die Resultate als Folge der Remissionsinduktionstherapie, ferner die Remissionsdauer und die Überlebensdauer. Schon frühzeitig konnte gezeigt werden, daß zwischen diesen Kriterien insofern ein Zusammenhang besteht, als eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit nur für jene Patientengruppe zu erzielen war, die in eine Remission zu bringen ist. (Cavalli /21/, Heim /48/, Nagel /67/, Obrecht /70/, Wendt /97/).

Wir konnten auch bestätigen, daß es für alle Therapiegruppen gilt, daß Patienten, die in eine VR kamen zehnmal, die in eine TR kamen fünfmal länger lebten als jene, die therapierefraktär und progredient waren.

Zu 5. Toxizität

Die subjektive und objektive Verträglichkeit der Zytostatika waren verschieden.
An Nebenwirkungen von Cytarabin wurde bei 17 Patienten ein septisches Fieber beobachtet. Knochenmarksdepression wurde ebenfalls durch Cytarabin und durch Thioguanin ausgelöst. Kardiotoxische Wirkungen des Daunorubicin und die des Adriamycin sowie Schleimhautulcera wurden ebenfalls gesehen. Relativ häufig konnte eine Polyneuropathie, bei einem Patienten sogar eine Peroneuslähmung als "typische" Nebenwirkung von Vincristin beobachtet werden.
Als wichtigste Nebenwirkungen der Kortikosteroide sind Steroid-Diabetes, Cushing-Syndrom, Magenulcera und Steroid-Psychose zu erwähnen.
Von anderen Autoren wurden unter anderem die von uns beobachteten Nebenwirkungen beschrieben (1, 15, 26, 57, 74, 84, 103).

Zu 6. Todesursachen

Als wichtigste Todesursache waren in unserem Patientengut die Infektionen zu beobachten. Lokale Infektionen bakterieller und mykotischer Natur fanden sich bevorzugt an den Haut-Schleimhaut-Übergängen. Die systemischen Infektionen sind vor allem durch gramnegative Keime und Sproßpilze bedingt. Die Unterbringung der Patienten in keimfreien Räumen (Lifeisland) sowie die Gabe potenzieller Antibiotika senkt die Häufigkeit infektiöser Komplikationen und damit auch die

Todesursachen.

Von den bei der AL auftretenden Komplikationen steht die Blutung an erster Stelle. Als unmittelbare Todesursache war sie bei 90 Patienten zu beobachten. Blutungen infolge von Thrombozytopenien bestehen gelegentlich schon bei Erkrankungsbeginn oder setzen einige Tage nach Beginn der Remissionsinduktionstherapie ein. Gefürchtet sind intracerebrale und gastrointestinale (bei uns bei 78 bzw. 12 Patienten) Hämorrhagien.

Eine Behandlung mit Thrombozytenkonzentraten hatte sich in vielen Fällen als erfolgreich erwiesen. Prophylaktische Gaben von Thrombozytenkonzentraten kann deshalb schon im Zustand einer drohenden Blutung indiziert sein.

Die Verbrauchskoagulopathie war in unserem Krankengut 3 mal die inmittelbare Todesursache. Sie wird am meisten bei Patienten mit promyelozytärer Leukämie beobachtet (4, 50, 70).

8. Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde eine retrospektive Untersuchung an Hand von 254 Erwachsenen mit akuter Leukämie durchgeführt, die in den Jahren 1970-1980 im Städtischen Krankenhaus München-Schwabing diagnostiziert und behandelt wurden.

Im Gesamtkollektiv waren 134 weibliche und 120 männliche Patienten. Bei der Altersverteilung zeigte sich eine Häufung der Erkrankungsfälle oberhalb des 40. Lebensjahres. Stadt- und Landbewohner kamen fast gleich haufig vor. Als klinische Symptome kamen Anämie, Thrombopenie, hämorrhagische Diathese, Fieber, Hepatosplenomegalie, Lymphknotenschwellung, Knochenschmerz und Infektion am häufigsten vor.

Schwerpunkt der vorliegenden Studie ist die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Mono- und Polychemotherapie sowie die Ermittlung prognostisch wichtiger Faktoren.

In unserem Patientengut wurde die Monochemotherapie bei 87, die Polychemotherapie bei 127 (zusätzlich Mono- und Polychemotherapie bei primärer Therapieresistenz bei 14) und eine symptomatische Therapie bei 26 Patienten angewandt.

Hinsichtlich der Therapieergebnisse der verschiedenen Behandlungsmethoden zeigte sich in mit verschiedenen Zytostatikakombinationen behandelten Gruppe eine RQ von 51% (VR+TR) in der Monotherapie - Gruppe eine Remissionsquote (RQ) von 31% (VR+TR).

In unserer Studie hat sich Daunoblastin als erfolgreichste Substanz in der Monotherapie erwiesen. Von den verschiedenen Polychemotherapieformen wurde mit dem modifizierten COAP (OAP) Schema die höchste RQ von 77% (67% VR und 10% TR) erzielt. Die Therapieresultate zeigten eindeutig, daß bei Polychemotherapie mit Prednison eine höhere RQ (42%) als bei Polychemotherapie ohne Prednison (25%) erzielt werden konnte.

Bei den auf Monotherapie resistenten Patienten (n=14) konnte man auch mit Polychemotherapie keine Erfolge erzielen. Diese Aussage ist jedoch infolge der kleinen Fallzahl nur bedingt zu werten.
Mit symptomatischer Therapie (n=26) konnte keine Remission erreicht werden.
Unsere Ergebnisse zeigen, daß die AML-Patienten mit einer RQ von 40% VR schlechter als ALL-Patienten (54% VR) abschneiden.

Die Frage, ob man die akute Leukose möglichst aggressiv oder weniger aggressiv (milder) behandeln sollte läßt sich auf Grund unserer und anderer Ergebnisse wie folgt beantworten:

Man sollte immer, wenn der AZ des Patienten es zuläßt, mit aggressiver Chemotherapie behandeln. Es ließ sich mit anderen Studien gemeinsam beweisen, daß die mit aggressiver Chemo - therapie behandelten Patienten nach statistischen Gesichts- punkten häufiger in ein VR gelangen und damit deutlich länger leben als jene, die milder behandelt wurden. Versucht man individuelle Parameter zu berücksichtigen, so bietet es sich an, die in unserer Studie ermittelten prognostischen Faktoren mit einzubeziehen:

Es zeigt sich, daß dem Lebensalter eine wichtige prognostische Bedeutung zukommt. In unserer Studie ist erneut bestätigt worden, daß die Prognose akuter Leukämien mit zunehmendem Erkrankungsalter schlechter wird.

Ein initial vorliegender schwerer Infekt beeinflußt den krankheitsverlauf nachteilig. Bei Patienten ohne Fieber kam eine höhere RQ und eine längere ÜZ zustande als bei jenen, die initial einen schweren Infekt aufwiesen. Analog kommt der Körpertemperatur eine gewisse Bedeutung zu. Unsere Patienten, die initial eine normale Körpertemperatur aufwiesen, zeigten mit 42% eine höhere RQ als die Gruppe mit Fieber (RQ 32%).

Auf Grund unserer Ergebnisse sind wir der Meinung, daß der initialen Thrombozytenzahl eine gewisse prognostische Bedeutung zukommt. Patienten mit >100.000/µl Thrombozytenzahl können häufiger in eine VR gebracht werden, als jene, die initial eine Thrombozytenzahl von <30.000/µl hatten.

Die Patienten mit initial mittleren Leukozytenzahl 5.-25.000/µl haben hinsichtlich RQ und mediane ÜZ besser abgeschnitten, als Patienten mit sehr niedrigen (<5.000/µl) oder sehr hohen (>100.000/µl) Leukozytenzahlen.

Die periphere Blastenzahl bei Therapiebeginn korreliert ebenfalls mit der RQ und ÜZ. Patienten mit weniger Blasten als 25% erreichten eine RQ von 51% jene mit mehr als 25% Blasten im peripheren Blut eine RQ von 34%.

Keinen Einfluß auf die Therapieergebnisse (RQ, ÜZ) zeigten der initiale Hb-Wert, die initiale LDH-Aktivität sowie eine Organomegalie.

Aus diesen prognostischen Faktoren ergibt sich folgender Vorschlag für eine unbedingt inviduell angelegte Therapie:

Aggressive Zytostase, d.h. Polychemotherapie in der von uns gewählter Dosierung bei Patienten ohne Infekt (Fieber), mit hohen Thrombozytenwerten, niedriger peripheren Blastenzahl, Leukozytenzahl zwischen 5.000 und 25.000/µl (50.000/µl).
Ein vorsichtiges Therapiekonzept ist angezeigt bei Patienten über dem 60. (-70.) Lj., bei schlechtem AZ, Fieber, bestehendem Infekt, Thrombozytopenie, Leukopenie und Leukozytose (>50.000/µl) und hoher peripheren Blastenzahl sowie bei bekannten Leukämieformen (Promyelozyten-, Erythroleukämie).

Als wichtigste Therapienebenwirkungen sind durch Cytarabin ausgelöste septische Temperaturen, Kardiotoxizität durch Daunorubicin und durch Adriamycin, Polyneuropathie durch Vincristin. Nausea kommt bei allen Zytostatika vor, besonders nach Adriamycin.

Die häufigsten Todesursachen waren die bakterielle oder mykotische Infektionen, gefolgt von Blutungen (intrakranielle und gastrointestinale), Organinfiltrationen, Lungenödem, Nierenversagen, Herzinfarkt und Leberkoma.

9. LITERATURVERZEICHNIS

1. Abbrederis et al.: Akute myelogene Leukämei des Erwachsenen. DMW 98 (1973) 38.

2. Abbrederis, F. Schmalzl: Akute undifferenzierte Leukämie - akute lymphatische Leukämie des Erwachsenen. Med. Klin. 69 (1974), 1364-68.

3. Anner, Lennon, Drewinko: Prognostic significance of morphologic and cytochemial markers in adult acute leucemia. Jurnal clin. pathol. 69 (5) May (1978).

4. Begemann, H.: Klinische Hämatologie. Thieme Verlag 1979.

5. Begemann, H.; Das Dilemma der zytostatischen Therapie. Münch. med. Wschr. 119 (1977), 1169.

6. Bernard J. et al.: Treatment of the acute leucemias. Semin. Haematol. 9 (1972), 181.

7. Bodey et al.: Chemotherapy of acute leucemia. Comparison of cytarabine alone and in combination with vincristine prednisone and cyclophosphamide. Arch. intern Med. (1974), 133.

8. Bodey et al.: Combination chemotherapy with arabinoryl citosine (Ara-C) in adult acute leucemia. Cancer Chemoth.Rep.Pl.1, 57 (1973), 112.

9. Bodey et al.: Progress in the treatment of adults with acute leucemia: rewiew of regimens contamining cytarabine studied by the southwest oncology Group. Arch. Intern Med. (Dec. 1976), 136.

10. Bodey G.B. et al.: Therapy of acute leucemia with the combination cytosine-arabinoside and cyclophosphamide. Cancer chemoth. Rep 54 (1970), 255-62.

11. Böhnel et al.: Adriamycin in der Behandlung akuter myeloischen Leukämien.
Gross R. und J. van de Loo: Leukämie.
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1972.

12. Boiron M. et al.: Daunorubicin in the treatment of acute myelocytic leucemia.
Lancet, I (1969), 330.

13. Brandt L.; Könyves: Therapeutic Effect of prednimustine (LEO 1031) in varions types of leucemia.
Eur. J.Cancer 13 (April-May 1977) 393-8.

14. Bruce et al.: Treatment of acute nonlymphocytic leucemia in elderly patients.
Cancer 40 (1977), 647.

15. Bruntsch et al.: Ergebnisse einer kombinierten Chemotherapie bei therapieresistenter Leukämie des Erwachsenen.
DMW 100 (1975), 2478-82.

16. Büchner et al.: Induktionsbehandlung der akuten myeloischen Leukämie mit Cytosin-Arabinosid-Daunorubicin, zusätzlicher Effekt von Ifosamid und Vincristin. Blut, 36 (1978), 371.

17. Burge et al.: Quality an quantity of survival in acute myeloid leukemia.
The Lancet, 4. Oct. (1975).

18. Burge, P.S. : Survival in acute myeloid leucemia.
The Lancet, Jan. 10 (1976).

19. Carey et al.: Comparative study of cytosine arabinoside therapy alone and combined with thioguanine mercaptopurine or daunorubicin in acute myelocytic leucemia.
Cancer (Philad.) 36 (1975), 1560.

20. Cassileth P.A.; M.E. Katz: Chemotherapy for adult acute nonlymphocytic leukemia with daunorubicin and cytosine arabinoside.
Cancer Treat.Rep. 61 (1977), 1441.

21. Cavalli F.: Prognostische Faktoren und Therapie der akuten Leukämie beim Erwachsenen.
Hans Huber Verlag,Berlin-Stuttgart-Wien 1980.

22. Cavalli et al.: Therapieresultate und prognostische Faktoren bei der akuten lymphatischen Leukämie des Erwachsenen.
Schw. Med. Wschr. 107 (1977), 1361-66.

23.Clarkson B.D.: Acute myelocytic leucemia in adults.
Cancer (Philad.) 30 (1972), 1572.

24. Clarkson et al.:Treatment of acute leucemia in adults.
Cancer (Philad.) 36 (1975), 775.

25. Crowell et al.: Age and treatment response in acute non-lymphoblastic leucemia.
Jur. Gerontol. 33 (1) (Jan. 1978) 52-56.

26. Crowther et al.: Management of adult acute myelogenetic leucemia.
Oncology 32 (1975), 214.

27. Einhorn L.H.; S. Mayer et al.: Results of therapy in adults acute lymphocytic leucemia.
Brit. med. J. (1973), 131.

28. Ellison et al.: Arabinosyl citosine: a useful agent in the treatment of acute leucemia in adults.
Blood, 32 (1968), 507.

29. Embury S.H.; L. Elias et al.: Remission maintenance therapy in acute myelogenous leucemia.
West J. Med. 126 (1977), 267.

30. Fiere et al.: Treatment of adult acute myeloid leucemia.
Eur.J.Cancer 13 (Apr.-May 1977), 403-406.

31. Fleischer et al.: Ergebnisse der Therapie nach COAP und ViDaP-Schema bei erwachsenen Patienten mit unreifzelliger Leukämie.
In: Vortrag 7. Tagung der Gesellschaft für Hämatologie und Bluttransfusionen der DDR, Dresden Okt. 1973.

32. Freemann et al.: Active immunotherapy used alone for manitenance of patients with acute myeloid leucemia.
Brit. Med. Jur. 4 (1973), 571.

33. Frei E. J. A.:Combination Chemotherapy clinincal Consideration
In: Antineoplastic an Immunsapression Agents.
Eds.: Sartorelli A.C. Johns D.G. Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York 1974.

34. Freireich et al.: Therapie der akuten Leukämie.
In: Gross L. und Jan van de Loo: Leukämie.
Spronger Verlag,Berlin-Heidelberg-New York 1972.

35. Gale et al.: High remissionsinduction rate in acute myeloid leucemia.
The Lancet (15 Mar. 1977),497-99.

36. Gee T.S.; B. Clarkson: ALL in adults and children: differences in response with similar therapeutic regimens.
Cancer (Philad.) 37 (1976), 1256.

37. Gee et al.: Treatment of adult acute leucemia with arabinosid cytosine and thioguanine.
Cancer (Philad.) 23 (1969), 1019.

38. Gehan et al.: Prognostic factors in acute leucemia.
Semin. Oncol. 3 (Sept.1976), 271-82.

39. Gehan : Survival curves prognostic factors an continuons trecomt analysis in acute leucemia.
Hämatologica (Pavia)61(Sep.1976), 358-85.

40. Gerecke et al.: Erste klinische Erfahrungen mit einem modifizierten COAP-Schema bei akuten Leukosen des Erwachsenen.
Verl.dtsch.Ges.inn.Med. 81 (1975), 1116.

41. Gerecke D. et al.: Remission Induction an Remission Maintenance in Adult Acute Nonlymphocytic leucemia Emplaying a Modified (COAP)Regimen
Blut, 39 (1979), 39-45.

42. Gerhartz: Combined Chemotherapy of Acute Leucemia.
Int. Symposion of Adriamycin. Ed: Carter et al. Springer Verlag 1972.

43. Gluckman et al.: Combinationchemotherapy with cytosine arabinoside and rubidomycin in 30 cases of acute granulocytic leucemia.
Cancer (Philad.) 31 (1973), 487.

44. Guttermann et al.: Chemoimmunotherapy of adult acute leucemia. Prolongation of remission in myelobalstic leucemia with BCG.
The Lancet II, (1974), 1405.

45. Hart J.S. et al.: Prognostic significance of pretreatment proliferatine activity in adult acute leucemia.
Cancer 39 (Apr.1977), 1603.

46. Hartwich, Brandt, Petzoldt: Behandlungsergebnisse akuter Leukosen im Erwachsenenalter.
Med. Klin. 70 (1975), 622-25.

47. Hauptmann et al.: Treatment of acute non-lymphoid leucemias: Comparison of leuco protocols.
In: Österr. Z. Onkol. 4 (4) /19 Dec.1977),80-2.

48. Heim et al.: Prognostische Faktoren der akuten Leukämie.
Manuskript für Medizinische Klinik. Institut für Dokumentation,Information und Statistik
Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg

49. Henderson E.S.; A Serpick: The effect of combination drug therapy and prophylactic oral antibiotic treatment in adult acute leucemia. Clin. Res. 15 (1967), 336-40.

50. Hirschmann: Therapie der akuten Leukämie des Erwachsenen. DMW 103 (1978), 144.

51. Holland J.F.: Progress in the Treatment of acute leucemia. In: Perspection in leucemia. Grune&Stratton New York 1974.

52. Hossfeld et al.: Behandlungsergebnisse bei der akuten nicht lymphoblastischen Leukämie des Erwachsenen. DMW 104 (1979), 1595-99.

53. Jacquillat C.; M. Weil et al.: Combination therapie in 130 patients with acute lymphobasltic leucemia. (Protocol 06LA-66-Paris). Cancer Res. 33 (1973), 327-8.

54. Jacquillat et al.: Treatment of acute lymphoblastic leucemia. Haematologia (Budapest), 10 (1976).

55. Jakobs et al.: Acute leucemia. South of med. J. 51 (22 Jan. 1977).

56. Jehn U.; Clemm Ch. und W. Wilmanns: Behandlungsergebnisse akuter Leukämien im Erwachsenenalter: Kritische Analyse eines unselektierten Krankengutes. In: Onkologie, 4 (2)(1981), 57 - 116.

57. Lang H.D. et al.: Behandlung akuter Leukämien mit Adriamycin. In: Gross und van de Loo: Leukämie. Sptinger 1972.

58. Leucaemia and Haematosarcoma Cooperative Group of EORTC: A second comparatine trial of remission induction and maritenance therapy in acute myeloid leucemia. Eur. J. Cancer 10 (1974), 413.

59. Lewis et al.: Randomised clinical trial of cytosine arabinoside an 6-thioguanine in remission induction and consolidation of adult nonlymphocytic leucemia.
Cancer, 39 (Apr. 1977), 387-96.

60. Love R.R.: Management of acute myeloid leucemia.
The Lancet, 6 (1976), 543.

61. Love R.R.; W. Kaboth: Remissionsbeeinflußende Faktoren bei akuter myeloischen Leukämie.
Med. Klin. 72 (1977), 631-36.

62. Maj S.: Intensive chemotherypy of acute leucemias in adults. Prelimniary communication.
Mater med. po. 10(1) (jan.-Mar.1978),75-8.

63. Matter: Akute Leukämie - Kortikosteroide ?
Schw. med. Wschr. 105 (1975), 6.

64. Minow et al.: Clinico-pathologic correlation of liver damage in patients treated with 6-Mercaptopurine and adriamycine.
Cancer 38 (Okt.1976), 1524.

65. Monica C. et al.: Leucosi acuta a promielociti: conferma della validit a terapeutica della associati one citosin-arabinoside, thioguania.
G. Clin.med. 57 (Mar-Aug. 1976), 192-95.

66. Nagel et al.: 10 Jahre Leukämiebehandlung an der Baseler Universitätsklinik.
In: Stacher, A: Leukämiebehandlung und maligne Lymphome, Urban&Schwarzenbeck, München,Berlin-Wien 1973.

67. Nagel G.A. et al.: Zur Therapie und Prognose akuter Leukämien.
Schw.med. Wschr. 102 (1972), 1586-88.

68. Noon, M. A.; Hess: Acute leucemia in adults:comparison of survival between a treated an untreated group.
South med. J. 69 (Sep. 1976), 1157-60.

69. Obrecht J.P.: Die Therapie der akuten Leukämie.
Ergebnisse der SAKK.
Schw.med.Wschr. 104 (1974), 151.

70. Obrecht P.: Epidemiologie: Klinik und Differentialdiagnose der akuten Leukämie im Erwachsenenanter.
In:Gross und van de Loo: Leukämie.
Springer Verlag.Berlin-Heidelberg-New York 1972.

71. Obrecht J.P.; D. Hartmann: Moderne Behandlungsergebnisse für die Induktion und Erhaltung einer Remission akuter Leukämien.
In: Gross und van de Loo: Leukämie.
Springer Verlag. Berlin.Heidleberg-New York 1972.

72. Paulisch R. et al.: Zur Adriamycin-Behandlung akuter Erwachsenenleukämien.
Adriamycin-Symposion, Frankfurt 1974.

73. Pavlovsky S. et al.: Induction an maintenance of remission in acute leucemia.
Cancer (Phil.) 31 (1973), 273.

74. Peterson B.: Prolonged maintaned remissions of adult acute non-lymphocytic leucemia.
The Lancet, July 23 (1977).

75. Peterson B.A.: Treatment of acute Nonlymphocytic Leucemia in elderly Patients.
Cancer, August (1977).

76. Poros et al.: Combination Chemotherapy in adults with acute leucemia.
Haematologia (Budapest) 10 (1978), 67-68.

77. Powels et al.: Immunotherapy for acute myelogenous leucemia.
Brit. J. Cancer 28 (1973), 365.

78. Powles et al.: The nature of remission in acute myeloid leucemia.
The Lancet, Sep. 29, (1979).

79. Powles et al.: New methods of assessing treatment success in acute myelogenous leucemia.
Lamaureux G. et al.ed. BCG in Cancer immunotherapy. New York, Grune&Stratton 1976, AZ 266, (1976), 1611.

80. Pralle H.; H. Löffler: Erfahrungen mit der Kombinationstherapie (COAP und TRAP-Schemata) bei unreifzelligen granulozytären Leukämien (PAS-Typ) des Erwachsenen.
Med. Welt (Stuttgart) 26 N.F. (1975), 1783.

81. Preisler et al.:Adriamycin-cytosine arabinoside therapy for adult acute myelocytic leucemia.
Cancer treat.Rep. 61 (Jan.-Feb.1977), 89-92.

82. Rai K.R. et al:Improvement of remission induction therapy of acute myelocytic leucemia.
Proc.Am.Soc.clin.Oncol. (1975), 265.

83. Rastetter J.: Adriamycin bei der Therapie der Erwachsenen Leukämie.
Adriamycin-Symposion. Frankfurt 1974.

84. Reiffers et al.: Acute myeloblastic leucemia in Elderly Patients.
Cancer 45 (1980), 2816 - 20.

85. Rodriguez et al.: POMP combination chemotherapy of adult acute leucemia.
Cancer (Pholad.) 32 (1973, 69.

86. Rosenthal D.C.; W.C. Moloney: The Treatment of acute granulocytic leucemia in adults.
New Engl. J.Med. 286 (1972), 1176.

87. Ruggero D.: Acute promyelocytic leucemia. Results of therapy and analysis of 13 cases.
Acta haemat.(Basel) 58(2)(1977), 108-19.

88. Sartorelli A.C.; W.A. Creasey: Combination chemotherapy.
In: Cancer Medicine.Eds: Holland J.F. and
Frei III, E Lea and Febinger,
Philadelphia 1973.

89. Sauter: Die Therapie der akuten myeloischen Leukämie.
Schw. med. Wschr. 105 (1975), 1281-86.

90. Simon A.; P. Obrecht et al.: Behandlungsergebnisse der
akuten Leukämie des Erwachsenen nach
Daunomycin, Vincristin und Prednison
(ViDaP) sowie Cyt-Arabinosid und Thio-
guanin,
In: Leukämie. Eds.: Gross und van de Loo.
Springer Verlag. Berlin-Heidelberg-
New York, 1972.

91. Smith et al.: Cause early death in acute leucemia.
The Lancet, Sep. 11, (1976).

92. Sotto et al.: Androgenes et remissions prolongces
dans les leucemies aignes non lympho-
blastiques.
Nouv. Reo.Fr.Hematol.15 (1975), 57.

93. Spiers et al.: Prolonged remission maintenance in
acute myeloid leucemia.
Brit.Med.J.2 (6086) (1977), 544-47.

94. Tigges :Akute myeloische Leukämie in Erwachsenenalter.
DMW 104 (1979), 1352.

95. Tobelem G. et al.: Acute Monoblastic Leucemia: A Clinical
and Biologic Study of 74 Cases.
Blood, Vol.55, No. 1 January (1980).

96. Trux et al.: Zur Problematik der Behandlung unreifzelliger
Leukosen in höherem Lebensalter.
Folia hematol. (Leipzig) (1976), 103.

97. Wendt und Th. Hackländer: Akute Leukämie des Erwachsenenalters. DMW 103 (1978), 626.

98. Whitecar et al.: Cyclophosphamide, vincristine, arabinosylcytosine and prednisone (COAP) combination chemotherapy for adult acute leucemia. Cancer Chemoth. Rep. 56 (1972), 543.

99. Wiernik P.H.: Advences in the management of acute nonlymphocytic leucemia. Arch, int. Med. 136 (1976), 1399.

100. Willmanns W.; K. Wilms: Adriamycin bei der Behandlung akuten Leukämien. Biochemische Grundlagen und klinische Ergebnisse. Ergebnisse der Adriamycintherapie Symposion (Frankfurt), Springer Verlag 1975.

101. Wilms K.: Die Chemotherapie akuter Leukosen. Therapiewoche, Heft 24 (1973).

102. Wolf B.; Hornung et al.: Erfolge und Risiken programierter Chemotherapie von akuten Erwachsenenleukämie.

103. Yates W. Jerome: Cytosine Arabinoside (NSC-63878) and Daunorubicin (NSC-83142) Therapy in acute Nonlymphocytic leucemia. Cancer C. Rep. No. 4 (Nov./Dec. 1979).

L E B E N S L A U F

Am 5. März 1953 wurde ich, Márta KAZINCI , als Tochter des Bäckermeisters István Kazinczy und dessen Ehefrau Verona Kazinczy, geb. Boka, in Senta/Batschka, SAP Wojwodina in Jugoslawien geboren. Meine Muttersprache ist Ungarisch.

Die Volksschule besuchte ich von 1960 bis 1968 in Mol. Von 1968 bis 1972 war ich Schülerin des Gymnasiums "Moše Pijade" in Senta. Dort legte ich im Juni 1972 das Abitur ab.

Im Anschluß daran studierte ich Medizin an der Szegeder Universität/Südungarn von WS 1972/73 bis SS 1974, wo ich mein Physikum machte.

Nach der Heirat mit stud. med. Nándor Szamek kam ich im Juli 1974 nach Deutschland. Vom WS 1974/75 wurde ich an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München zur Fortsetzung meines Medizinstudiums zugelassen. Das Studium wurde am 30.5.1980 mit medizinischem Staatsexamen in München abgeschloßen.

Von 1.3. bis 31.12.1981 arbeitete ich als Assistenzärztin im Kreiskrankenhaus Grafenau. Seit 1.1.1982 bin ich ebenfalls als Assistenzärztin in der Medizinischen Klinik der Landesversicherungsanstalt Niederbayern/Oberpfalz in Passau-Kohlbruck tätig.